

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年3月18日 (18.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/022150 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61M 29/02  
(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010496  
(22) 国際出願日: 2003年8月20日 (20.08.2003)  
(25) 国際出願の言語: 日本語  
(26) 国際公開の言語: 日本語  
(30) 優先権データ:  
特願2002-243871 2002年8月23日 (23.08.2002) JP  
特願2003-109167 2003年4月14日 (14.04.2003) JP  
特願2003-109168 2003年4月14日 (14.04.2003) JP  
特願2003-109169 2003年4月14日 (14.04.2003) JP  
特願2003-169510 2003年6月13日 (13.06.2003) JP  
特願2003-201201 2003年7月24日 (24.07.2003) JP  
特願2003-201836 2003年7月25日 (25.07.2003) JP  
特願2003-286901 2003年8月5日 (05.08.2003) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 国立循環器病センター総長が代表する日本国 (JAPAN AS REPRESENTED BY PRESIDENT OF NATIONAL CARDIOVASCULAR CENTER) [JP/JP]; 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台五丁目7番1号 Osaka (JP). 株式会社ブリヂストン (BRIDGESTONE CORPORATION) [JP/JP]; 〒104-8340 東京都中央区京橋一丁目10番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 中山 泰秀 (NAKAYAMA, Yasuhide) [JP/JP]; 〒560-0002 大阪府豊中市緑丘三丁目11番15号 Osaka (JP). 西正吾 (NISHI, Shogo) [JP/JP]; 〒572-0016 大阪府寝屋川市国松町27番8号 Osaka (JP). 根本 泰 (NEMOTO, Yasushi) [JP/JP]; 〒244-0812 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町1番地 株式会社ブリヂストン横浜工場内 Kanagawa (JP). 岡本 吉弘 (OKAMOTO, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒244-0812 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町1番地 株式会社ブリヂストン横浜工場内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 重野 剛 (SHIGENO, Tsuyoshi); 〒160-0022 東京都新宿区新宿二丁目5番10号 日伸ビル9階 Tokyo (JP).

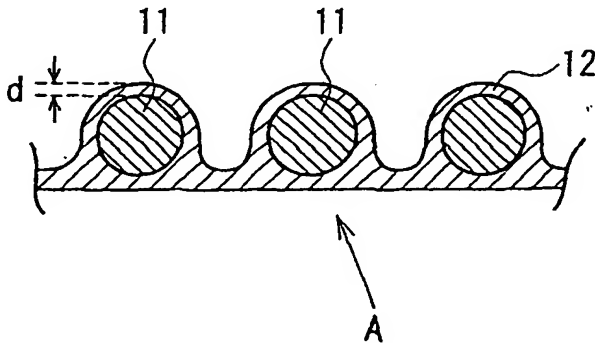
(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,

[続葉有])

(54) Title: STENT AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: スtent及びその製造方法



positional relationship between stent matrixes and polymer layers even after stent extension.

(57) Abstract: A stent comprising tubular stent matrixes whose diameter is extendable and flexible polymer layers covering the stent matrixes. The polymer layers adhere to and cover the entire external surfaces of the stent matrixes. The adhesion of and covering with the flexible polymer layers are not limited to the outer circumference surfaces of the stent matrixes and are accomplished over the entire external surfaces of the stent matrixes. Therefore, the problems of metal allergy, cell stimulation by metals and rusting can be thoroughly avoided. Further, the inner circumference surface of stent consists of a smooth surface covered with polymer layer, so that the formation of blood clot can be satisfactorily suppressed. Still further, the problem of dislocation between stent matrixes and polymer layers upon stent extension can be avoided to thereby enable maintaining the

(57) 要約: 拡張可能な管状のステント本体と、このステント本体を被覆する柔軟なポリマー層とを有するステント。ポリマー層はステント本体の全外表面と密着してこれを覆っている。ステント本体の外周面だけでなくその全外表面を柔軟なポリマー層が密着して被覆しているため、金属アレルギー、金属による細胞の刺激、錆の発生の問題は全くなく、しかもステントの内周面はポリマー層で覆われた平滑面であるため、血栓の発生を十分に抑制することができる。ステント拡張時のステント本体とポリマー層との位置ずれの問題もなく、拡張の前後でステント本体とポリマー層との位置関係は維持される。

WO 2004/022150 A1



AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

## 明細書

## ステント及びその製造方法

## 発明の分野

本発明は近年血管内療法や外科手術、特に狭窄冠動脈、狭窄頸動脈、胆管、食道の拡張、動脈瘤の閉塞に用いられるステント（管腔内移植片）と、その製造方法に関する。詳細には、複数の拡張可能な管状のステント本体をそれらの長手方向に間隔をあけて配列し、ポリマーフィルムによってカバーすると共に一体化したステントと、その製造方法に関する。

## 発明の背景

従来虚血性心疾患の治療は経皮経管的冠動脈形成術（P T C A）、つまりバルーンカテーテルを血管内の管腔を通し例えば狭窄部位に運び、その後バルーンを生理食塩水のような液体により拡張させて治療する方法が一般的であった。しかしこの方法では、急性期の冠閉塞やP T C A施行部位の再度の狭窄（いわゆる再狭窄）が生じる確率が高かった。これらの問題を解決するために、ステントと呼ばれる管腔内移植片が開発され最近急激に実用化され普及している。最近のデータによるとバルーンカテーテルによる手術の75%近くはすでにステントを使用した手術に置き変わってきていることを示している。

ステント本体は血管等の管腔内を通して運ばれ管腔の治療部位でその直径を拡張することにより、内側からの作用によって支持する管腔内移植片である。現在は主に上述した冠動脈手術に多く使われているためにここでは冠動脈手術を主体に説明するものの、ステントは胆管、食道、気管、前立腺、尿管、卵管、大動脈瘤、末梢動脈、腎動脈、頸動脈、脳血管等人体の他の管腔部位にも用いることができる。特に、ステントの利用分野は益々広がり、従って、将来的にステントは狭窄部位拡張術、動脈瘤閉塞術、ガン療法などの多くの手術で用いられ、特に脳外科の分野での利用にともない極細ステントの重要性が高まることが予想される。

ステントを用いた手術の普及によって再狭窄は飛躍的に防止することができるようになった。しかしながら一方、金属製ステント本体は体内において異物であるこ

とから、ステント本体挿入後数週間内に血栓症が発症する。これは金属ステント自体が血液に晒されることによってフィブリノーゲンなどの血漿蛋白の吸着や血小板の粘着、凝集が起こり血栓を発生することだけでなく、金属ステントの骨格の凹凸部分へ血小板が凝集することで血栓を発生する場合もある。また金属製ステント本体周辺に凝集した血小板から放出されたサイトカインに起因する血管内膜の肥厚も問題として指摘されている。そこで、特開平11-299901号公報には、金属製ステント本体の外周面を、微細孔を有した柔軟なポリマーフィルムで被覆することが記載されている。

図2は、このようなステントに用いられるメッシュ上の金属製ステント本体10を示す斜視図であり、図3はこの図2のステント本体10を拡張させた状態10'を示す斜視図である。また、図4は、このようなステント本体10の外周面を微細孔を有する柔軟なポリマーフィルム19で被覆したステント20を示す斜視図であり、図5は、このステント20が拡張した状態を示す斜視図である。

生体組織中、血管などの内表面、つまり血液と接触する部分は内皮細胞と呼ばれる細胞層に覆われている。この内皮細胞はその表面が糖で覆われることと、内皮細胞自体がプロスタグランジンのような血小板の活性化を抑える物質を分泌するために、生体組織では血栓などが起きにくい。上記特開平11-299901号公報のステントでは、ポリマーフィルムで金属製ステント本体の外周面を被覆することにより、適度な細胞の内皮化を促進し血栓性を低下させることができる。

なお、特開平11-299901号公報においては、ステント本体の外周面を覆うポリマーフィルムは、次のようにして形成されている。即ち、まず、カバーストリップ用マンドリルをポリマー溶液に含浸した後、乾燥及び穿孔し、その後、マンドリルを抜き去ることにより薄膜のカバーストリップ（袋状のカバーフィルム）を作成する。この袋状のカバーフィルム内に気体を送給して、カバーフィルムを十分に開いた状態で袋状のカバーフィルム内にステント本体を挿入し、その後、気体の送風を停止してカバーフィルムを収縮させることにより、ステント本体の外周面にポリマーフィルムの外皮膜を形成する。

#### 発明の目的

- (1) 特開平11-299901号公報のステントであれば、金属製のステント



本体の外周面を微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムで被覆することにより、その外周面に存在するフィルムの表面に内皮が生着して血栓発生性を低下させることができるが、特開平11-299901号公報のステントは、ステント本体の内周面はポリマーフィルムで被覆されておらず、金属製ステント本体が露出したままであるため、ステントの内周面において、血栓発生、金属アレルギー、金属による細胞の刺激、錆発生の問題がある。特に、ステントの内周面は、メッシュ状のステント本体を構成するステントストラットが凸条として突出しているため、血液の流れが乱れて血栓が発生しやすい。発生した血栓は、剥離して下流へ飛ぶ（血流に乗って末梢側へと流れていく）ことによって下流側の細い血管を梗塞したり、血栓中の血小板から放出される血小板由来増殖因子などが血管細胞を刺激して内膜の肥厚を惹起するため、この部分での血栓の発生の問題は大きい。

しかも、ステント本体を袋状のカバーフィルム内に挿入し、単に袋状のカバーフィルムを収縮させてステント本体の外周面にポリマーフィルムの外皮膜を形成するのみでは、次のような不具合がある。即ち、図2、3に示す如く、特開平11-299901号公報で用いられるステント本体10は、斜交格子状のメッシュ状であるが、このようなメッシュ状のステント本体10に前述の方法でポリマーフィルムの外皮膜を形成した場合、この外皮膜は、図6に示す如く、メッシュ状ステント本体外周面において、メッシュ状ステント本体を構成するステントストラット11の各々に対して接点部分において固着されたものとなり、ポリマーフィルム19とステント本体との一体性は低い。

このため、ステント本体の拡張時には、このステントストラット11とポリマーフィルム19との接点部分が滑り移動することになる。即ち、ステントの拡張時にステント本体の外周面を被覆するポリマーフィルム19の位置がずれる。

特開平11-299901号公報では、ポリマーフィルム19に略均一な間隔において微細孔が配置されている。当該微細孔は、ステント内壁に内皮細胞を生着させて血栓の発生や、内膜の肥厚を抑制する目的で穿孔されるため、ステント骨格の直上位置を避けて穿孔されると考えられるが、このようにステントの拡張時にステント本体に対するポリマーフィルムの位置がずれると、ステントストラットによって微細孔が閉塞される可能性があり、もし閉塞される場合にはこの微細孔の配置設計が全く意味のないものとなる。

特開平 11-299901 号公報には、また、このポリマーフィルムに生分解性ポリマーや薬物をコーティングすることが記載されているが、ステント本体の内周面にこのような機能剤をコーティングした場合、ポリマーフィルムの内周面のうち、メッシュ状ステント本体のストラットが存在する部分には、機能剤のコーティング層は形成されないにもかかわらず、ステントの拡張時にはステント本体に対してポリマーフィルムの位置がずれることにより、機能剤がコーティングされていない面が露出するようになり、このコーティングも意味のないものとなる。

特開平 11-299901 号公報の第[0040]段落にはカバーストリップでステント本体を被覆する際、加熱した気体を送ることによって、熱融着によってステント本体 10 の外周部への密着を確実にしてもよい旨の記載があるが、この操作によって、ポリマーフィルム 19 とメッシュ状ステント本体を構成するステントストラット 11 との接点の密着力は高められるが、ポリマーフィルム 19 でこのステントストラット 11 を面状に被覆することはできない。一般にステント本体は、金属管のレーザー加工によって作成されるため、切削されたステントストラット部分の鋭いエッジをケミカルポリッシング、ソニック処理によって丸めるためステント本体自体の表面は鏡面仕上げとなっていることが多い。平滑な表面の金属材料への樹脂材料の接着が困難であると同様に、ステント本体とポリマーフィルムとの接着は簡単ではない。ポリマーフィルム 19 でこのステントストラット 11 を面状に被覆して、ポリマーフィルム 19 による密着性をより一層高めるためには、カバーストリップを一瞬でも溶融させてステント本体に対して押圧する必要があるが、このためには、相当の高温の気体を送給する必要がある一方で、カバーストリップは薄膜で微細孔を有するものであり、ポリマーフィルムを溶融させるような高温の気体を送給することにより、ポリマーフィルムは形状を維持し得なくなり、破裂、破損、ピンホール、亀裂等の欠陥の発生に到る。

第 1 発明はこのような特開平 11-299901 号公報のステントの欠点を解消し、ステント本体をポリマー層で密着性良く被覆することにより、血栓の発生をより一層確実に防止すると共に、ステント本体と被覆層とのずれの問題も解消したステントを提供することを目的とする。

第 2～4 発明は、このような血栓発生性が低下されたステントを製造する方法を提供することを目的とする。

第5発明は、血栓発生性が更に低下されると共に、屈曲性に優れたステントを提供することを目的とする。

近年、ステントの適用分野はより一層拡大され、ステント本体は、屈曲した脈管内を通過させるために弓形に変形することが可能な、柔軟で形状記憶性のある材質で作成されたり、更には留置しようとする脈管部位の形（弓形に曲がった部位など）に追随して変形して拡張することが要求され、弓形などにも変形させて拡張させることができるステント本体が開発されている。

第6発明は、血栓発生性が更に低下されると共に、柔軟に屈曲可能で、更にステント本体の変形、拡張にも柔軟に追随し得るステントを提供することを目的とする。

第7発明は、ステント本体を被覆するポリマーフィルムがステント本体の変形、拡張に柔軟に追随し得るステントを提供することを目的とする。

#### 発明の概要

(I) 第1発明のステントは、拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体を被覆する柔軟なポリマー層とを有するステントにおいて、該ポリマー層はステント本体の全外表面と密着してこれを覆っていることを特徴とするものである。

かかる第1発明のステントは、ステント本体の外周面だけでなくその全外表面を柔軟なポリマー層が密着して被覆しているため、金属アレルギー、金属による細胞の刺激、錆の発生の問題は全くなく、しかもステントの内周面はポリマー層で覆われた平滑面でステント基材の凸条突出がないため、血流も乱すことなく血栓の発生を十分に抑制することができる。また、ステント拡張時のステント本体とポリマー層との位置ずれの問題もなく、拡張の前後でステント本体とポリマー層との位置関係は維持される。

(II) 第2発明のステントの製造方法は、拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステントを製造する方法であって、円筒形の内孔を有する成形型をその軸心回りに回転させると共に、樹脂材料液を該成形型内に供給して外層用のポリマーフィルムを成形する工程と、次いで、該成形型内に前記ステント本体を供給する工程と、次いで、該成形型をその軸心回りに回転させると共に

成形型内に樹脂材料液を供給して内層用ポリマーフィルムを成形する工程と、その後、該成形型から脱型する工程と、を有することを特徴とするものである。

かかる第2発明方法によって製造されるステントは、ステント本体の外周面だけでなく内周面も柔軟なポリマーフィルムで被覆されており、血栓の発生を十分に抑制することができる。

第2発明方法によると、遠心成形により外層用及び内層用の各ポリマーフィルムを均一肉厚に容易に成形することができる。

(III) 第3発明のステントの製造方法は、拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステントを製造する方法であって、該ポリマーフィルムを形成するための樹脂材料液中にマンドリルを浸漬し、このマンドリルを引き上げることににより該ポリマーフィルムを形成する工程を有し、且つ該マンドリルを鉛直とし、引き上げ速度を制御することによりポリマーフィルムの膜厚を均等化することを特徴とするものである。

かかる第3発明方法によって製造されたステントは、ステント本体の外周面だけでなく内周面も柔軟なポリマーフィルムで被覆されており、血栓の発生を十分に抑制することができる。

第3発明によると、マンドリルの引き上げ速度を制御することにより、ポリマーフィルムの膜厚をステントの長手方向（即ちマンドリルの引き上げ方向）にわたって均等化することができる。

なお、この引き上げ速度が一定である場合、引き上げられるマンドリルの下側ほど、上方から垂れてきた樹脂材料液のために膜厚が大きくなる。第3発明では、マンドリルの引き上げ速度を次第に減少させることにより、ポリマーフィルムの膜厚をマンドリル長手方向全体にわたって均等化させることができる。

(IV) 第4発明のステントの製造方法は、拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステントを製造する方法であって、該ステント本体に内層用のポリマーフィルムを内嵌させると共に、外層用のポリマーフィルムを外嵌させ、次いで各ポリマーフィルムをステント本体に溶着させることを特徴とするものである。

かかる第4発明方法によって製造されるステントは、ステント本体の外周面だけでなく内周面も柔軟なポリマーフィルムで被覆されており、血栓の発生を十分に抑制することができる。

第4発明方法によると、ポリマーフィルムにより外層用及び内層用の各ポリマーフィルムを均一肉厚に容易に成形することができる。なお、各ポリマーフィルムは溶着によりステント本体にしっかりと被着されている。

(V) 第5発明のステントは、拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステントであって、複数のステント本体がそれらの長手方向に配列され、該ポリマーフィルムによって一体化されていることを特徴とするものである。

かかる第5発明のステントは、ステント本体の外周面だけでなく内周面も柔軟なポリマーフィルムで被覆されており、血栓の発生を十分に抑制することができる。第5発明のステントは、複数のステント本体を備えており、ステント本体同士の間で柔軟に屈曲するので、屈曲性に優れる。

(VI) 第6発明のステントは、複数の拡張可能な管状のステント本体がそれらの長手方向に間隔をあけて配列され、該複数のステント本体の外周面に重なる筒状の外側ポリマーフィルムと該複数のステント本体の内周面に重なる筒状の内側ポリマーフィルムによって一体化されているステントであって、該外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは、該ステント本体の拡張時に該ポリマーフィルムとステント本体とがずれ動き得るようになっており、各ステント本体同士の間の部分にあっては、該外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとが接着されていることを特徴とする。

第6発明のステントは、ステント本体の拡張時に外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムとステント本体とがずれ動き得るようになっており、ステント拡張時には、ステント本体は外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間で滑りながら拡張するため、ポリマーフィルムが捻れたり破れたりすることがない。また、各ステント本体同士の間の部分にあっては、外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとが接着されているため、ステント拡張時には、内側ポリマーフィルムがこの接着部分に引っ張られることにより、全体の拡張に追随する。従って、

如何なる構造のステントにおいても、その外周面も内周面もポリマーフィルムで被覆して血栓発生性を低減した上で良好な、屈曲性、脈管追随性、柔軟性を得ることができる。

第6発明において、ステント本体の拡張時に外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムとステント本体とがずれ動き得るようにするためには、好ましくは、外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムをステント本体に対して、非接着とすれば良い。また、外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムをステント本体に対して部分的に、好ましくは点状に接着させても良い。

(VII) 第7発明のステントは、拡張可能な管状のメッシュよりなるステント本体と、該ステント本体の外周面に重なる筒状の外側ポリマーフィルムと、該ステント本体の内周面に重なる筒状の内側ポリマーフィルムとを備えてなるステントであって、該外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは該ステント本体に対して非接着であり、かつ、該メッシュ状ステント本体の少なくとも一部の網目部分において、互いに接着されていることを特徴とする。

第7発明のステントは、ステント本体を被覆する外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは該ステント本体に対して非接着であるため、ステント本体の拡張時に外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムとステント本体とがずれ動き、ステント拡張時には、ステント本体は外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間で滑りながら拡張するため、ポリマーフィルムが捻れたり破れたりすることがない。また、メッシュ状ステント本体の網目部分においては、外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムが接着されているため、ステント拡張時には、内側ポリマーフィルムがこの接着部分に引っ張られることにより、全体の拡張に追随する。従って、如何なる構造のステント本体においても、その外周面も内周面もポリマーフィルムで被覆して血栓発生性を低減した上で良好な、屈曲性、脈管追随性、柔軟性を得ることができる。

#### 図面の簡単な説明

図1は、第1発明のステントのポリマー層による被覆状態を示す模式的断面図である。

図2は、ステント本体の斜視図である。

図 3 は、拡張させたステント本体の斜視図である。

図 4 は、ステントの斜視図である。

図 5 は、拡張させたステントの斜視図である。

図 6 は、特開平 11-299901 号公報のステントのポリマーフィルムによる被覆状態を示す模式的な断面図である。

図 7 は、ポリマー層の微細孔のパターンと、微細孔の直径及び配置間隔と孔密度との関係を示す説明図である。

図 8 は、ポリマー層の孔密度と血管内へステント留置した際に形成される血管内膜の肥厚厚みとの関係を示すグラフである。

図 9 は、実施例 1 のステントの X 線透過像である。

図 10 は、比較例 1 のステントの X 線透過像である。

図 11 (a) は比較例 1 における移植 1 ヶ月後のステントの顕微鏡写真、図 11 (b) は、実施例 1 における移植 1 ヶ月後のステントの顕微鏡写真である。

図 12 は、比較例 1 でステントが移植された生体組織の断面の顕微鏡写真である。

図 13 は、比較例 2 のステント内壁をコーティングした後に拡張させたものの X 線透過像である。

図 14 は、第 3 発明方法の説明図である。

図 15 は、第 5 発明の実施の形態に係るステントの模式的な斜視図である。

図 16 (a) は図 15 の VI-VI 線断面図、図 16 (b) は図 16 (a) の B 部分の拡大図である。

図 17 (a) は第 6 発明のステントの実施の形態を示す斜視図、図 17 (b) は図 17 (a) の B-B 線に沿う断面図、図 17 (c) は図 17 (b) の C 部分の拡大図である。

図 18 (a) は第 7 発明のステントの実施の形態を示す斜視図、図 18 (b) は図 18 (a) の B-B 線に沿う断面の拡大図、図 18 (c) は他の実施の形態を示す断面図である。

## 詳細な説明

### (I) 第 1 発明の説明

第1発明のステントを構成するステント本体は、長さが2～40mm程度であり、直径が長さの1/10～1/2程度の管状であることが好ましい。また、ステント本体の厚さ（管状部の肉厚）は好ましくは11～2000 $\mu$ mであり、より好ましくは51～500 $\mu$ mであり、とりわけ好ましくは101～300 $\mu$ mである。このステント本体は、柔軟に拡張しうるように、メッシュ状であることが好ましく、特に図2の如く斜交格子状であり且つ格子の延在方向が螺旋方向となるものが好ましい。

このステント本体は好ましくは生体適合性のある金属製とされる。この生体適合性のある金属としては、ステンレス、チタン、タンタル、アルミニウム、タングステン、ニッケル・チタン合金、コバルト・クロム・ニッケル鉄合金等が例示される。また、ニッケル・チタン合金、コバルト・クロム・ニッケル鉄合金などからなるステント本体は、形状記憶させるために好ましくは熱処理が施される。この熱処理は、例えば、ステント本体にニッケル・チタン合金のひとつのニチノールを使用した場合には、拡張させた形状において、マルテンサイト相からオーステナイト相へ結晶構造が変換されることによって形状記憶させ、ステント本体に自己拡張性を付与することができる。また、金属以外でもポリエーテルエーテルケトン、芳香族ポリアミド、ポリイミドなどの機械的強度に優れた樹脂をステント基材に使用することを可能である。

柔軟性ポリマー層として用いる材料としては、柔軟性の高い高分子エラストマーが好適であり、例えばポリスチレン系、ポリオレフィン系、ポリエステル系、ポリアミド系、シリコーン系、ウレタン系、フッ素樹脂系、天然ゴム系などの各種エラストマー及びそれらの共重合体またはそれらのポリマーアロイを用いる事ができる。それらの中でもセグメント化ポリウレタン、ポリオレフィン系ポリマー、シリコーン系ポリマーが好ましく、特に、柔軟性が高く強度も強い、セグメント化ポリウレタンが最適である。

セグメント化ポリウレタンポリマーは、ソフトセグメントとして柔軟なポリエーテル部分と、ハードセグメントとして芳香環とウレタン結合とが豊富な部分とを有し、このソフトセグメントとハードセグメントが相分離して微細構造を作っているものである。このセグメント化ポリウレタンポリマーは、抗血栓性に優れている。また、強度、伸度等の特性に優れており、ステントが拡張される際にも破断するこ



となく十分伸長できる。

このセグメント化ポリウレタンポリマー等のポリマー層の被覆厚さ（後述の図1のd）は $1\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$ 、特に $5\mu\text{m}\sim 50\mu\text{m}$ 、とりわけ $20\sim 50\mu\text{m}$ の厚さを有することが好ましい。

このポリマー層には好ましくは複数の微細孔が設けられる。この微細孔は、ランダムに配置されてもよいが、好ましくは、略均一の間隔で微細孔が穿孔される。略均一の間隔で微細孔が穿孔されるというのは、間隔が同一であるという意味ではなく、微細孔の間隔が制御された方法ではば一定の間隔に配置されているという意味である。従って、略均一の間隔には一見するとランダムに配置されているように見える斜め状、円状、楕円状の配置なども含まれる。微細孔というのは内皮細胞が出入りできる大きさであればどのような大きさや形状でもよい。好ましくは、直径が $5\sim 500\mu\text{m}$ 、好ましくは $10\sim 100\mu\text{m}$ 、より好ましくは $20\sim 100\mu\text{m}$ の円形である。楕円形、正方形、長方形などの他の形状も含まれることは言うまでもない。これらは拡張される前の状態でのことであり、ステント本体が拡張されて管腔内に留置される時点では円形は長楕円形に変形し、直径もそれにしたがって変化する。また微細孔の配置間隔としては、 $51\sim 10000\mu\text{m}$ 、好ましくは $101\sim 8000\mu\text{m}$ 、より好ましくは $201\sim 5000\mu\text{m}$ の間隔で複数の直線上に配置される。これらの複数の直線は、ステントの軸線方向に所定の一定の角度間隔で配置された例えば $10\sim 50$ 本の直線からなる。

ただし、最も好ましい微細孔の直径と配置間隔には互いに従属関係があり、当該関係はポリマー層上の孔密度として考えると分かり易い。つまり、例えば図7に示される3つのパターンのように略円形の孔を略一定間隔で配置した場合、当然、単位面積あたりの密度は微細孔の直径及び配置間隔に依存する。

そして、この孔密度と血管内へステント留置した際に形成される血管内膜の肥厚厚みとの関係が図8である。

図8より、好ましい微細孔の直径と配置間隔には、孔密度において関係があることが分かる。ただし、いかに密度が好ましくとも、孔の直径が小さ過ぎると内皮細胞のステント内側への増殖が不十分になり、逆に孔の直径が大き過ぎるとポリマー層の強度が低下すると共に内膜組織の侵入が進みすぎ好ましくないことは言うまでもない。

ポリマー層は、生体内分解性ポリマー（生体吸収性ポリマー）によってコーティングされてもよい。このような生体内分解性ポリマーとしては、ゼラチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、カプロラクトン、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリギオキサノン、キチンなどが例示される。

また、この生体内分解性ポリマーに抗血小板剤、抗血栓剤、増殖促進剤、増殖阻止剤、免疫抑制剤などの治療薬を含有させてもよい。この治療薬は、生体内分解性ポリマーの分解に伴って体内に放出され、血栓の生成を抑制したり、平滑筋細胞の増殖を抑制して狭窄を予防したり、ガン化した細胞の増殖を抑制したり、内皮細胞の増殖を促進して早期に内皮化を得るのに有効である。

この治療薬としては、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェブローアルグクロロメチルケトン、デイピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-C o Aリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイナーゼ抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子（VEGF）、ラパマイシン、FK506等の薬物が挙げられる。また、プラークを溶かす作用のあるメバロチンやフルバスタチンなどのスタチン系の薬物であっても良い。

また、ステントの外周面側のポリマー層は、人体内の細かな血管内での移動をスムーズにするために、外表面を潤滑性物質によってコーティングされてもよい。そのような潤滑性物質としてはグリセリンのような低分子量親水性物質、ヒアルロン酸やゼラチンのような生体親和性物質、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド、ポリビニルピロリドンなどの合成親水性ポリマーなどが挙げられる。

ステント本体の全外表面がポリマー層で密着して被覆されている第1発明のステントは、例えば次の（1）又は（2）の方法により製造することができるが、第1発明のステント本体の製造方法は、何ら以下の（1）、（2）の方法に制限されない。

(1) 後述の第2発明方法に従って、円筒形の内孔を有する成型型をその軸心回りに回転させると共に、ポリマー溶液をこの成型型内に供給して外側ポリマー層を成形し、次いで、この成型型内にステント本体を供給した後、この成型型をその軸心回りに回転させると共に成型型内にポリマー溶液を供給して内側ポリマー層を成形し、その後、成型型から脱型する方法。

この方法においては、まず、内周面が円筒形となっている好ましくは円筒形状の成型型を用い、この成型型をその軸心回りに回転させると共にその中に外側ポリマー層用のポリマー溶液を供給して外側ポリマー層を遠心成形する。

このポリマー溶液は、ポリマーの溶液であってもよく、モノマー等の重合性溶液であってもよい。このポリマー溶液としては、例えば、ジオキササン、テトラヒドロフラン等の有機溶剤からなるセグメント化ポリウレタンポリマー溶液を用いることができる。モノマー等の重合性溶液としては、例えば、脱アセトン型、脱アルコール型、脱オキシム型の縮合硬化系シリコンゴムなどを用いることができる。

ポリマー溶液の供給と成型型の回転とは、いずれを先としてもよいが、回転している成型型中にポリマー溶液を供給する方が好ましい。また、ポリマー溶液の注入位置を成型型の軸心方向に沿って移動させ、成型型内の広い範囲に均一にポリマー溶液を供給することが好ましい。

外層用ポリマー溶液の膜が成型型の内周面に形成された後、ステント本体を成型型の内部に供給し、次いで、内側ポリマー層を成形するためのポリマー溶液を成型型内に供給し、遠心成形する。その後、乾燥、紫外線照射、加熱処理などの硬化処理した後、ステント素体を成型型から脱型し、このステント素体に対し穿孔処理を施す。

なお、外層用ポリマー溶液の膜を成型型内周面に沿って形成した後、乾燥、紫外線照射等の硬化処理を施した後にステント本体を成型型内に供給するのが好ましい。ステント本体を成型型内に供給するに際しては、ステント本体をそのまま成型型内に供給してもよく、樹脂材料液に浸漬してプレウェッチングさせてから成型型内に供給してもよい。

前記生体内分解性ポリマーの被覆層を外側ポリマー層に形成するときには、この生体内分解性ポリマー溶液を成型型内に供給して第1層を形成した後、上記セグメント化ポリウレタンポリマーなどのポリマー溶液を成型型内に供給して第2層を遠

心成形してもよい。同様に、内側ポリマー層に生体内分解性ポリマーの被覆層を形成するときには、上記セグメント化ポリウレタンポリマー等のポリマー溶液によって第1層を遠心成形した後、生体内分解性ポリマー用ポリマー溶液を成形型内に供給して第2層を形成してもよい。

生体内分解性ポリマーの被覆層を形成するときには、セグメント化ポリウレタンポリマーなどのポリマー層形成用ポリマー溶液を用いて上述の如くステント素体を作成し、脱型後にステント素体を生体内分解性ポリマー用ポリマー溶液中に浸漬して被覆層を形成してもよい。この場合、生体内分解性ポリマー溶液に浸漬して引き上げた後に紫外線などによって重合を促進し、コーティング層を形成することもできる。

また、上記生体内分解性ポリマー溶液中に治療薬を配合すると、治療薬を含有したコーティングが形成される。この生体内分解性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを調整することによって、治療薬が体内に放出される時間や期間を設定できる。

上述の如く、成形型から脱型されたステント素体に対しレーザー等により微細孔を穿孔する。生体内分解性ポリマーあるいは潤滑性ポリマーのコーティング層の形成とレーザー加工による微細孔の穿孔は、いずれを先に行うことも可能であるが、ここではレーザー加工による微細孔の穿孔を後に行う方法を記載した。

(2) 後述の第3発明の方法に従って、マンドリルをポリマー溶液中に浸漬した後、鉛直上方に引き上げて内側ポリマー層を形成し、次に、この内側ポリマー層を有したマンドリルに外嵌めするようにしてステント本体を装着し、このステント本体を装着したマンドリルをポリマー溶液中に浸漬した後、引き上げて外側ポリマー層を形成し、その後マンドリルを引き抜く。

即ち、マンドリルを気泡が巻き込まれないようにポリマー溶液中にゆっくりと浸漬した後、鉛直上方に引き上げ、必要に応じ、乾燥や紫外線照射等の硬化処理施して内側ポリマー層を形成する。このポリマー溶液がポリマーの溶液であるときには、硬化処理として乾燥が好適であり、ポリマー溶液がモノマーの重合性溶液であるときには、硬化処理として紫外線照射や加熱硬化が好適である。

次に、この内側ポリマー層を有したマンドリルに外嵌めするようにしてステント本体を装着し、このステント本体を装着したマンドリルをポリマー溶液中にゆっく

りと浸漬した後、鉛直上方に引き上げて外側ポリマー層を形成する。外側ポリマー層を硬化処理した後、マンドリルを引き抜くことにより、ステント素体が製造される。なお、製造されたステント素体にあつては、内側ポリマー層及び外側ポリマー層は、通常はステント本体の両端よりも長くはみ出しているので、余分なはみ出しポリマー層を切除する。

また、生体内分解性ポリマー層を形成する場合には、内側ポリマー層の形成に先立ち、又は外側ポリマー層の形成後に、マンドリルを生体内分解性ポリマー溶液に浸漬して上記と同様にコーティング処理を行えば良い。この生体内分解性ポリマー溶液中に治療薬を配合しておけば、治療薬を含有したコーティングを形成することができ、この生体内分解性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを調整することによって、治療薬が体内に放出される時期や期間を設定できる。また、潤滑性ポリマー層についても、同様に形成可能である。

ポリマー層の微細孔は、前述のマンドリルの引き抜き前又は引き抜き後に、内側ポリマー層及び外側ポリマー層を貫通するように、レーザー加工等により設けることができる。

成形されたステント素体からマンドリルを引き抜く場合、ステント表面に形成されているポリマーフィルムがかすかに膨潤する、好ましくは10%以下の体積膨張率で膨潤する有機溶媒へ浸漬することでマンドリルを容易に引き抜くことが可能となる。ポリマーフィルムの材質によって異なるが、たとえばセグメント化ポリウレタン樹脂をポリマーフィルムに使用した場合にはマンドリルを低級アルコール、好ましくはメタノール又はエタノール、特に好ましくはメタノール中に好ましくは1～30時間、特に好ましくは5～20時間浸漬しておくのが好ましい。これにより、マンドリルを容易に引き抜くことが可能となる。この理由は、必ずしも明らかではないが、ポリマーフィルムがかすかに膨潤してマンドリルとの密着が弱くなることと、金属及びポリマー層の双方に親和性を有し、且つ表面張力の低い液体である低級アルコールが金属製のマンドリルと内側ポリマー層との界面に浸入し、マンドリル表面とポリマー層との付着力を軽減すると同時に摺動性を向上させるためであると推察される。

このようにして製造される第1発明のステントは、例えば、図1にその断面を示す如く、メッシュ状のステント本体を構成するステントストラット11の全外表面

をポリマー層 12 が密着して被覆しており、ステントの内周面 A はポリマー層 12 による平滑面とされている。このようなステントであれば、金属製ステント本体の露出面が全くないため、金属アレルギー、金属による細胞の刺激、錆の発生の問題は解消される。また、血栓の発生も防止され、特に内周面が凹凸のない平滑面であることから、凹凸部への血栓の発生は解消される。しかも、ステントの拡張の前後でポリマー層とステント本体との位置ずれの問題もない。

なお、前述のポリマー層の被覆厚さとは、図 1 に d で示すステントストラット 11 を直接被覆しているポリマー層 12 の厚さ部分を示す。

#### 実施例 1

ステント本体として、図 2 に示す直径 4 mm、長さ 20 mm、厚さ 0.2 mm のメッシュ状のステント本体 10 を採用した。

図 3 は、拡張した後の金属製ステント本体 10' の側面図である。この金属製ステント本体 10' は、直径 8 mm、長さ 20 mm、厚さ 0.2 mm である。

この金属ステント本体 10 の全外表面にセグメント化ポリウレタンポリマー層を被覆させてなるステントを製造した。具体的には、SUS 316 製マンドリルをポリウレタン溶液へ浸漬してポリウレタン層をマンドリルの円筒形内面にコーティングし、この上に少し拡張した金属ステント本体を強く重ね、さらにポリウレタン溶液へ浸漬させて被膜化させることで両面コートし、さらにレーザー加工した後、両端のフィルムを切り離し、エタノールへ浸漬してステント素体をマンドリルから抜き出した。

ポリウレタン溶液は、テトラヒドロフランとジオキサンの混合溶液に Capdiomat (商標) SPU: セグメント化ポリウレタン (Kontoron Cardiovascular Inc. 製) の 10 重量%溶液である。

形成されたポリウレタンポリマー層にエキシマレーザーにより直径 100  $\mu$ m の穴を 200  $\mu$ m の間隔で略均一に穿けた。長軸方向に一系列穴を穿けた後、ステント素体を円周方向に 15° ずつ回転させ全周上で 24 列の穴を穿けた。

このようにして得られたステントは、X線顕微鏡システム (Skyscan 社製、Model 1072) で撮影した X線透過像が図 9 であり、被覆厚さ d は 25  $\mu$ m であった。なお、図 9 は、図 4 に示すステントの IX 部を拡大したものに相当する。

図1に示す如く、このステントは、ステント本体の格子状ストラット11の全外表面を、ポリウレタンポリマー層12が密着性良く被覆したものであり、ステント本体の拡張によってステント骨格が動いてもポリウレタンポリマー層はこれに追随し、ポリマー層とステントの位置関係が保存されることが分かる。また、血流を妨げるステントストラットの凸条突出構造がポリマーフィルムでラミネーションされて平滑になっていることが分かる。

#### 比較例1

前述の特開平11-299901号公報に記載される方法で、ステント本体の外周面にのみ、ポリウレタンポリマーフィルムの被膜を設け、実施例1と同様に微細孔を形成した。得られたステントを実施例1と同様の手法で撮影したX線透過像が図10である。このステントは図6に示す如く、ステント本体の外周面をポリマーフィルムが点（線）接触で嵌装され、接点部分のみで固定されていることが分かる。ステントの拡張時にはこの接点は滑り移動することが示唆される。

これらのステントを兔頸動脈に移植し、1ヵ月後に観察を行った。その結果を表1及び図11(a), (b), 図12に示す。

図11(a)は比較例1、図11(b)は実施例1を示す。ポリマー層の外側が旧内膜、内側が新生内膜である。図11から明らかな通り、実施例1((b)図)は比較例1((a)図)に比べて内膜肥厚が薄い。図12に示す通り、比較例1ではステントストラットが血流面に飛び出しているためストラット周囲で血栓形成が起き、血小板由来増殖因子等が放出され、内膜肥厚が起きやすくなる。これに対し、実施例1では血流面は平滑なポリマー層面であるため、血栓形成は抑制された。

表1

#### 内膜肥厚の比較

	内膜肥厚の厚さ ( $\mu\text{m}$ )	新生内膜／旧内膜 面積比(%)
比較例1	304.6 (n=7)	302.9
実施例1	239.9 (n=7)	266.7

#### 比較例2

スピロンベンゾフェノン系の光反応性ゼラチン 5 %、ヘパリン 2.5 % 及び銀粉末 0.1 % を含む混合水溶液を調製した。比較例 1 で作成したステントを水平に静置し、ステント内壁に  $1 \text{ cm}^2$  あたりに混合水溶液を  $20 \mu\text{L}$  相当量を滴下して、PTFE 製丸棒にて均質に引き延ばした後に光照射を行って固定した。この操作を 2 回繰り返した。このようにして内壁がコーティングされたステントを空気中でバルーンカテーテルにて拡張した後に、X 線顕微鏡にて観察した。撮影された X 線透過像が図 13 である。

以上より、拡張前にステントストラットが存在した部分は薬剤が塗布されておらず、拡張によってステントストラットとポリマーフィルムとの間で滑り現象が生じ、薬剤が塗布されていない部分が表面に露出したことがわかる。ここで、比較例 1 において穿孔された微細孔は、ステント本体の拡張時にステントストラットは矢印 X のように、ポリマー層上をすべるように移動し、微細孔の位置は X 線不透過性のステントストラットの裏側へ移動した結果、図 13 の X 線透過像には観察されなかった。つまり、微細孔は閉塞されたことになる。従って、厳密に設計された孔の直径と配置間隔がステント本体の拡張によって変化することは、図 8 に示されるように、孔密度も変化し、内膜肥厚の問題を惹起する可能性があることが示唆された。

第 6 発明のステントであれば、ステント本体の全外表面にポリマー層が密着してこれを被覆しているので、ステントに優れた生体適合性を与えることができ、金属によるアレルギーや血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができる。しかも、ステント拡張時のステント本体とポリマー層との位置ずれの問題もない。

## (II) 第 2 発明の説明

第 2 発明のステントの製造方法に用いられるステント本体の寸法、形状、材質は、第 1 発明に好適なステント本体と同様である。

また、柔軟性ポリマーフィルムの材料及びその厚さ、並びに微細孔、外層用ポリマーフィルムの外周面、内層用ポリマーフィルムの内周面にコーティングされる生体内分解性ポリマー、及びその形成方法、この生体内分解性ポリマーに含有させる治療薬、更には、外層用ポリマーフィルムの外表面をコーティングする潤滑性物質についても、第 1 発明における柔軟性ポリマー層についての説明と同様の説明が適



用される。

第2発明のステントの製造方法において、外層用ポリマーフィルム及び内層用ポリマーフィルムはいずれも遠心分離成形法によって形成される。

即ち、内周面が円筒形となっている好ましくは、円筒形状の成型型を用い、この成型型をその軸心回りに回転させると共にその中に外層用ポリマーフィルムの樹脂材料液を供給して外層用ポリマーフィルムを遠心成形する。

この樹脂材料液は、ポリマーの溶液であってもよく、モノマー等の重合性樹脂材料液であってもよい。

樹脂材料液の供給と成型型の回転とは、いずれを先としてもよいが、回転している成型型中に樹脂材料液を供給する方が好ましい。また、樹脂材料液の注入位置を成型型の軸心方向に沿って移動させ、成型型内の広い範囲に均一に材料液を供給することが好ましい。

外層用樹脂材料液の膜が成型型の内周面に形成された後、ステント本体を成型型の内部に供給し、次いで、内層用ポリマーフィルムを成形するための樹脂材料液を成型型内に供給し、遠心成形する。その後、乾燥、紫外線照射、加熱処理などの硬化処理した後、ステント素体を成型型から脱型し、このステント素体に対し穿孔処理を施す。

なお、外層用樹脂材料液の膜を成型型内周面に沿って形成した後、乾燥、紫外線照射等の硬化処理を施した後にステントを成型型内に供給するのが好ましい。ステントを成型型内に供給するに際しては、ステントをそのまま成型型内に供給してもよく、樹脂材料液に浸漬してプレウェッチングさせてから成型型内に供給してもよい。

前記生体内分解性ポリマーの被覆層を外層ポリマーフィルムに形成するときには、この生体内分解性ポリマー用樹脂材料液を成型型内に供給して第1層を形成した後、上記セグメント化ポリウレタンポリマーなどのエラストマー用樹脂材料液を成型型内に供給して第2層を遠心成形してもよい。同様に、内層用ポリマーフィルムに生体内分解性ポリマーの被覆層を形成するときには、上記セグメント化ポリウレタンポリマー等の樹脂材料液によって第1層を遠心成形した後、成形用樹脂材料液を成型型内に供給して第2層を形成してもよい。

生体内分解性ポリマーの被覆層を形成するときには、セグメント化ポリウレタン

ポリマーなどの基材樹脂材料液を用いてステント素体を形成し、脱型後にステント素体を生体内分解性ポリマー用樹脂材料液中に浸漬して被覆層を形成してもよい。

上述の如く、成形型から脱型されたステント素体に対し微細孔を穿孔する。

生体内分解性ポリマーの被覆層の生体内分解性ポリマーに治療薬を含有させる場合、この治療薬は、前記生体内分解性ポリマー溶液中に配合しておくことが好ましい。この生体内分解性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを調整することによって、治療薬が体内に放出される時期や期間を設定できる。

生体内分解性ポリマーあるいは潤滑性ポリマーのコーティング層を形成する場合、このコーティング層を形成した後にレーザー加工して微細孔を穿孔する。

なお、第2発明では、1個のステントに2個以上のステント本体が同軸的に且つ相互間に若干の間隔をおいて配置されてもよい。このようにしたステントは、ステント本体同士の間部分が柔軟に屈曲する。

#### 実施例2

ステント本体として、図2に示す直径3.2 mm、長さ20 mm、厚さ0.2 mmのメッシュ状のステント本体10を採用した。

図3は、拡張した後の金属製ステント本体10'の側面図である。この金属製ステント本体10'は、直径8 mm、長さ20 mm、厚さ0.2 mmである。

この金属ステント本体10の内周面及び外周面にセグメント化ポリウレタンポリマーフィルム19を被着させてなるステントを製造した。具体的には、内径3.5 mmの成形型を6000 rpmにて回転させ、この中へ注入位置を成形型の軸心方向移動させながらポリウレタン溶液を供給し、次いで60℃で加熱させて厚さ50  $\mu$ mの外層用ポリマーフィルムを形成した。この中へステント本体を供給し、同様に成形型を回転させながら、ポリウレタン溶液を供給して被膜化させることにより両面コートしたステント素体を成形した。内層用ポリマーフィルムの厚さは30  $\mu$ mである。脱型後レーザー加工したステントとした。

ポリウレタン溶液は、テトラヒドロフランとジオキサンの混合溶液に商標名Capdiomatのセグメント化ポリウレタン(Kontoron Cardiovascular Inc. 製)を10重量%溶解させた溶液である。

レーザー加工としては、エキシマレーザーにより直径100  $\mu$ mの穴を200  $\mu$ mの間隔で略均一に穿けた。長軸方向に一系列穴を穿けた後、ステント素体を円周方

向に15°ずつ回転させ全周上で24列の穴を穿けた。

このステントを兔頸動脈に移植し、1ヵ月後に観察を行った。その結果、内膜肥厚が薄いと共に、血栓形成は抑制されることが認められた。

第2発明方法により製造される金属製ステントは、金属による抗血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができる。特に、ポリマーフィルムをステント本体の内周面及び外周面に被着させてあるので、ステントに優れた生体適合性を与えることができる。

### (III) 第3発明の説明

第3発明のステントの製造方法に用いられるステント本体の寸法、形状、材質は、第1発明に好適なステント本体と同様である。

また、柔軟性ポリマーフィルムの材料及びその厚さ、並びに微細孔、外層用ポリマーフィルムの外周面、内層用ポリマーフィルムの内周面にコーティングされる生体内分解性ポリマー、及びその形成方法、この生体内分解性ポリマーに含有させる治療薬、更には、外層用ポリマーフィルムの外表面をコーティングする潤滑性物質についても、第1発明における柔軟性ポリマー層についての説明と同様の説明が適用される。

第3発明のステントの製造方法では、図14(a)、(b)の通り、マンドリル31を気泡が巻き込まれないように樹脂材料液中にゆっくりと浸漬した後、鉛直上方に引き上げ、必要に応じ、乾燥や紫外線照射等の硬化処理を施して図14(c)の通り内層ポリマーフィルム32を形成する。

この樹脂材料液がポリマーの溶液であるときには、硬化処理として乾燥が好適であり、樹脂材料液がモノマー液であるときには、硬化処理として紫外線照射や加熱硬化が好適である。

本発明では、この引き上げに際し、引き上げ速度を次第に減少させることにより、マンドリル31の長手方向における内層ポリマーフィルム32の膜厚分布を均等化させる。この引き上げ速度は、図14(f)の実線aのように直線的に減少してもよく、2点鎖線bのように加速度的に減少してもよい。また、破線cのように減速の程度を次第に小さくすることも考えられるが、通常は実線a又は2点鎖線bの減速パターンとすることが好ましい。減速は連続的に行うのが好ましいが、段階的

に減速することを排除するものではない。

次に、図14(d)の通り、この内層ポリマーフィルム32を有したマンドリル31に外嵌めするようにしてステント本体33を装着し、図14(e)の通りこのステント本体33を樹脂材料液中にゆっくりと浸漬した後、鉛直上方に引き上げて外層ポリマーフィルムを形成する。この引き上げ速度も、前記内層ポリマーフィルム32の場合と同様に、次第に減少するパターンとする。

外層ポリマーフィルムを硬化処理した後、マンドリル31を引き抜くことにより、ステントが製造される。なお、製造されたステントにあつては、内層ポリマーフィルム及び外層ポリマーフィルムは、通常はステント本体33の両端よりも長くはみ出しているので、余分なみ出しポリマーフィルムを切除する。

上記の通り、ポリマーフィルム形成用の樹脂材料液は、ポリマー溶液であってもよく、モノマーの液であってもよいが、ポリマー溶液は重合処理が不要であり、被膜形成が簡単であり、好ましい。

第3発明においても第2発明と同様に、前述の生体内分解性ポリマー溶液中に治療薬を配合しておき、この生体内分解性ポリマー溶液をコーティングすることにより、治療薬を含有した生体内分解性ポリマーのコーティング層を形成することができる。この生体内分解性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを調整することによって、治療薬が体内に放出される時期や期間を設定できる。

外層ポリマーフィルムが硬化した後、マンドリル31を引き抜く前又は引き抜いた後、内層ポリマーフィルム32及び外層ポリマーフィルムを貫通するように複数の微細孔を設ける。この微細孔は、レーザー加工により穿孔するのが好ましい。

第3発明では、成形されたステントからマンドリルを引き抜く場合、第1発明発明における説明と同様に、ステント表面に形成されているポリマーフィルムがかすかに膨潤する、好ましくは10%以下の体積膨張率で膨潤する有機溶媒へ浸漬することでマンドリルを容易に引き抜くことが可能となる。ポリマーフィルムの材質によって異なるが、たとえばセグメント化ポリウレタン樹脂をポリマーフィルムに使用した場合にはマンドリルを低級アルコール、好ましくはメタノール又はエタノール、特に好ましくはメタノール中に好ましくは1～30時間、特に好ましくは5～20時間浸漬しておくのが好ましい。これにより、マンドリルを容易に引き抜くことが可能となる。

上記実施の形態では、図14(d)の通り、1個のステント本体33をマンドリル31に外嵌させているが、2個以上のステントを相互間に若干の間隔をあけて外嵌させてもよい。このようにして製造されるステントは、ステント本体同士の間で柔軟に屈曲する。

#### 実施例4

ステント本体として、図2に示す直径4mm、長さ20mm、厚さ0.2mmのメッシュ状のステント本体10を採用した。

図3は、拡張した後の金属製ステント本体10'の側面図である。この金属製ステント本体10'は、直径8mm、長さ20mm、厚さ0.2mmである。

この金属ステント本体10の内周面及び外周面にセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムを被着させてなるステントを製造した。具体的には、直径3.8mmのステンレス製のマンドリルをポリウレタン溶液へ浸漬して引き上げ、乾燥させてポリウレタンを円筒形に厚さ30 $\mu$ mにコーティングし、この上に少し拡張した金属ステント本体を強く重ね、さらにポリウレタン溶液へ浸漬させて引き上げ、乾燥させて厚さ50 $\mu$ mに被膜化させることで両面コートし、さらにレーザー加工した後、両端のフィルムを切り離し、メタノールへ12時間浸漬してステントをマンドリルから抜き出した。

ポリウレタン溶液は、テトラヒドロフランとジオキサンの混合溶液に商標名Capdiomatのセグメント化ポリウレタン(Kontoron Cardiovascular Inc. 製)を10重量%溶解させた溶液である。

マンドリルの引き上げ速度は、当初は10mm/分とし、最後は5mm/分とし、この間、引き上げ速度を直線的に減少させた。径方向へハイステンレスで切断した断面をマイクロスコープにて撮影し、肉厚を測定した結果、浸漬時にマンドレルの上端に相当する断面において78.6 $\mu$ m $\pm$ 4.3 $\mu$ m、下端に相当する断面においては80.1 $\mu$ m $\pm$ 2.4 $\mu$ mと均質なフィルム形成が達成されていることが分かった。

このポリウレタンポリマーフィルムにエキシマレーザーにより直径100 $\mu$ mの穴を200 $\mu$ mの間隔で略均一に穿けた。長軸方向に一系列穴を穿けた後、円筒状ポリマーフィルムを円周方向に15°ずつ回転させ全周上で24列の穴を穿けた。

#### 比較例3

マンドリルの引き上げを10mm/分と一定とした他は実施例4と同様にしてステントを製造した。実施例と同様に径方向断面において肉厚を測定した結果、浸漬時にマンドレルの上端に相当する断面において77.1ミクロン±3.1ミクロン、下端に相当する断面においては89.3ミクロン±4.2ミクロンと上下の位置関係によって形成されたフィルム厚みが相違することが分かった。これより本発明によるとポリマーフィルムの膜厚が均一であることが認められた。

第3発明のポリマーフィルムカバーを設けた金属製ステントは、金属による抗血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができる。特に、ポリマーフィルムをステント本体の内周面及び外周面に被着させてあるので、ステントに優れた生体適合性を与えることができる。本発明によると、このポリマーフィルムの膜厚を均一化することができる。

#### (IV) 第4発明の説明

第4発明のステントの製造方法に用いられるステント本体の寸法、形状、材質は、第1発明に好適なステント本体と同様である。

また、柔軟性ポリマーフィルムの材料及びその厚さ、並びに微細孔、外層用ポリマーフィルムの外周面、内層用ポリマーフィルムの内周面にコーティングされる生体内分解性ポリマー、及びその形成方法、この生体内分解性ポリマーに含有させる治療薬、更には、外層用ポリマーフィルムの外表面をコーティングする潤滑性物質についても、第1発明における柔軟性ポリマー層についての説明と同様の説明が適用される。

第4発明のステントの製造方法においては、まず、ステント本体にチューブ状内層用ポリマーフィルムを内嵌させると共に、チューブ状の外層用ポリマーフィルムを外嵌させる。その後、各ポリマーフィルムをステント本体に溶着させる。

この溶着に際しては、ステント本体及びポリマーフィルムに熱を与える。この熱を与える手段としては、外部から加熱する方法、高周波誘電加熱する方法のほか、ステント本体が金属など導電性材料にて構成されているときには、通電電流あるいは高周波誘導電流によるジュール熱によって加熱する方法、超音波振動により生じる摩擦熱により加熱する方法などを採用することができる。

この溶着に際しては、ステント本体と各ポリマーフィルムとを押し付け合うよう

に加圧するのが好ましい。この加圧を行うには、チューブ状の内層用ポリマーフィルム内に心棒（マンドレル）を通し、外層用ポリマーフィルムに対し縮径方向に圧力を加えるのが好ましい。この際、熱収縮フィルムで加圧する方法も採用する事ができる。

圧力を加えるには、筒状の加圧型を押し付ける方法でもよいが、液体（例えばオイル、水など）や気体（例えば、空気、窒素、アルゴンなど）の圧力媒体の圧力をポリマーフィルムの内、外周面に作用させるのが好適である。この一態様として、熱間静水圧加圧が例示される。

なお、セグメント化ポリウレタンポリマーよりなる内層用ポリマーフィルム及び外層用ポリマーフィルムが嵌合されたステント本体に心棒を内嵌し、内層及び外層ポリマーフィルムの端部を熱媒体が浸入しないように密着させ、加熱加圧する場合、温度は100～300℃程度、圧力は1～20MPa程度、加熱加圧時間は0.5～10分程度が好適である。

上述の如くしてポリマーフィルムをステント本体の内外両周面に被着させたステント素体に対し微細孔を穿孔する。

第4発明において、生体内分解性ポリマーのコーティング層に治療薬を含有させる場合、この治療薬は、上記生体内分解性ポリマー溶液中に配合しておくことが好ましい。この生体内分解性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを調整することによって、治療薬が体内に放出される時期や期間を設定できる。また、生体内分解性ポリマーあるいは潤滑性ポリマーのコーティング層を形成する場合、このコーティング層を形成した後にレーザー加工して微細孔を穿孔する。

なお、第4発明では、1個のステントに2個以上のステント本体が同軸的に且つ相互間に若干の間隔をおいて配置されてもよい。このようにしたステントは、ステント本体同士の間の部分が柔軟に屈曲する。

#### 実施例5

ステント本体として、図2に示す内径3.1mm、外径3.2mm、長さ20mmのステンレス製のメッシュ状のステント本体10を採用した。

図3は、拡張した後のステント本体10'の側面図である。このステント本体10'は、外径8mm、長さ20mmである。

また、内層用ポリマーフィルムとして内径2.9mm、外径3.1mm、長さ4

0 mmのチューブ状のセグメント化ポリウレタンポリマー製フィルムを採用し、外層用ポリマーフィルムとして内径3.2 mm、外径3.4 mm、長さ40 mmのチューブ状のセグメント化ポリウレタンポリマー製フィルムを採用した。

このステント本体に内層用ポリマーフィルムを内嵌させると共に、外層用ポリマーフィルムを外嵌させ、さらにこの内層用ポリマーフィルムに直径2.9 mmの心棒を内嵌させた。次いで、この心棒ごと半円筒形の内孔を有する下金型内に装着し、その上に半円筒形の内孔を有する上金型を被せ、温度160℃、圧力2 MPaで2分間加熱、加圧して、一体成形体を得た。脱型後、レーザー加工してステントとした。

レーザー加工としては、エキシマレーザーにより直径100 μmの穴を200 μmの間隔で略均一に穿けた。長軸方向に一系列穴を穿けた後、ステント素体を円周方向に15°ずつ回転させ全周上で24列の穴を穿けた。

#### 実施例6

金型による加圧加熱の代りに、熱間静水圧加圧によりポリマーフィルムによりステント本体に加圧溶着した。即ち、熱媒体が内層、外層フィルム間に浸入しないように内層、外層端部を熱溶着し、ポリマーフィルムを装着したステント本体をオイルを媒体とした圧力容器に入れて、160℃、10 MPaにて3分間、加温加圧を行って、内周面及び外周面にポリマーフィルムを被着した。その他は実施例5と同様にしてステントを製造した。

各実施例のステントを兔頸動脈に移植し、1ヵ月後に観察を行った。その結果、内膜肥厚が薄いと共に、血栓形成は抑制されることが認められた。

第4発明方法により製造されるステントは、金属による血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができる。特に、ポリマーフィルムをステント本体の内周面及び外周面に被着させてあるので、ステントに優れた生体適合性を与えることができる。

#### (V) 第5発明の説明

図15、16は第5発明のステントの説明図である。なお、図15、16は模式図であり、特に厚さについては実際よりも著しく厚く示されている。

図15、16に例示される通り、第5発明の実施の形態に係るステント41は、



複数個のステント本体 10 が同軸的に配列され、ポリマーフィルム 42 によって内外両周面が被覆され、且つ該ポリマーフィルム 42 によって一体化されたものである。

第 5 発明のステントに用いられるステント本体の寸法、形状、材質は、第 1 発明に好適なステント本体と同様である。

第 5 発明では、このステント本体が複数個、好ましくは 2 ～ 10 個、特に好ましくは 2 ～ 5 個、それらの長手方向に配列され、ステント本体同士の間に、好ましくはステント本体の直径の 0.1 ～ 1000 % 程度、より好ましくは 1 ～ 500 %、とりわけ好ましくは 1 ～ 100 % 程度の間隔が形成される。

ステント本体同士は、互いに独立しており、相互間が被覆ポリマーフィルムによってのみ連結されていることが好ましい。ただし、ステント本体の端部の周方向の 1 箇所同士が好ましくはステントと同材料の線状材によって連結されてもよい。周方向の 1 箇所同士が連結されていても、ステントの屈曲性はそれほど阻害されない。この線状体によってステント本体同士を連結することにより、ステントの長手方向の引張強度を高めることができる。ただし、この線状体が省略されることにより、ステントの屈曲性が著しく高いものとなる。

複数のステント本体は、好ましくは高精度に同軸に 1 列に配置され、内外両周面に柔軟なポリマーフィルムが被着され、連続筒状とされる。このポリマーフィルムは、ステント本体の繋ぎ目同士の間においても筒状に存在し、ステント 41 の内周面及び外周面の双方において一端から他端まで、ポリマーフィルム 42 が連続して存在する。

第 5 発明の柔軟性ポリマーフィルムの材料及びその厚さ、並びに微細孔、外層側ポリマーフィルムの外周面、内層側ポリマーフィルムの内周面にコーティングされる生体内分解性ポリマー、及びその形成方法、この生体内分解性ポリマーに含有させる治療薬、更には、外層側ポリマーフィルムの外表面をコーティングする潤滑性物質についても、第 1 発明において説明したと同様の説明が適用される。

第 5 発明においてもポリマーフィルムの微細孔は、ポリマーフィルムをステント本体の内外両周面に被着させた後、レーザー等により穿孔して設けるのが好ましい。

第 5 発明において、生体内分解性ポリマーのコーティング層は、ステントを生体

内分解性ポリマー溶液に浸漬することにより形成することができる。ポリマー溶液に浸漬して引き上げた後に紫外線などによって重合を促進してもよい。前述の第2発明に係る遠心成形法によりポリマーフィルムを形成する場合、生体内分解性ポリマー層も遠心成形法により形成されてもよい。この上記生体内分解性ポリマー溶液中に上記の治療薬を配合すると、治療薬を含有したコーティングが形成される。この生体内分解性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを調整することによって、治療薬が体内に放出される時期や期間を設定できる。

第5発明のステントを製造するには、前述の第3発明の方法に従って、マンドリルをポリウレタン等のポリマー溶液へ浸漬してポリマーを円筒形にコーティングし、この上に少し拡張した金属ステント本体を強く重ね、さらにポリマー溶液へ浸漬させて被膜化させることで両面コートし、次いで、レーザー加工した後、両端のフィルムを切り離し、ステントを抜き出せばよい。

また、一端が封じられた筒状のカバーストリップを製造し、これをステント本体の外周面及び内周面に被着させてもよい。このカバーストリップをステント本体の外周面に被着させるには、該カバーストリップ内に気体を送り該カバーストリップが十分に開いた状態でステントを該カバーストリップ内に挿入し、気体の送風を止めることにより該カバーストリップを収縮させてステントの外周面に密着させればよい。ステント本体の内周面にカバーストリップを被着させるには、カバーストリップをステント本体内に挿入し、次いでカバーストリップ内に気体を供給して拡張させ、ステント本体の内周面に密着させればよい。ステント本体からはみ出した余分のカバーストリップは、切除するのが好ましい。

第5発明のステントは、前述の第2発明に係る遠心成形法によっても成形することができる。

即ち、円筒状の成型型をその軸心回りに高速回転させておき、ポリマーフィルム用樹脂材料液を供給して外層用ポリマーフィルムを成形する。この樹脂材料液は、ポリマーの溶液であってもよく、モノマー等の重合性の樹脂材料液であってもよい。必要に応じ、乾燥や紫外線照射による硬化処理を施した後、成型型中の外層用ポリマーフィルムと同心状となるように複数のステント本体を挿入する。次いで成型型を高速回転させ、その内部へ内装用ポリマーフィルムの樹脂材料液を供給して内装用ポリマーフィルムを成形する。この内装用ポリマーフィルムを乾燥、紫外線照

射などにより硬化させた後、脱型することにより、ステントが製造される。

#### 実施例 7

ステント本体として、図 2 に示す直径 4 mm、長さ 13 mm、厚さ 0.2 mm のメッシュ状のステント本体 10 を採用した。

図 3 は、拡張した後の金属製ステント本体 10' の側面図である。この金属製ステント本体 10' は、直径 8 mm、長さ 13 mm、厚さ 0.2 mm である。

3 個のこの金属ステント本体 10 の内周面及び外周面にセグメント化ポリウレタンポリマーフィルム 42 を被着させてなるステントを製造した。具体的には、マンドリルをポリウレタン溶液へ浸漬してポリウレタンを円筒形にコーティングし、この上に少し拡張した金属ステント本体 3 個を各ステント本体間に 2 mm の間隔をあけて強く重ね、さらにポリウレタン溶液へ浸漬させて被膜化させることで両面コートし、さらにレーザー加工してポリマーフィルムに微細孔を穿設した後、両端のフィルムを切り離し、メタノールへ浸漬してステントをマンドリルから抜き出した。これにより、内周面のポリマーフィルムの厚さ 30  $\mu$ m、外周面のポリマーフィルムの厚さ 50  $\mu$ m の筒状成形体（ステント素体）が得られた。

ポリウレタン溶液は、テトラヒドロフランとジオキサンの混合溶液に商標名 Capdiomat のセグメント化ポリウレタン（Kontoron Cardiovascular Inc. 製）を 10 重量%溶解させた溶液である。

上記ステント素体に対し、エキシマレーザーにより直径 100  $\mu$ m の穴を 200  $\mu$ m の間隔で略均一に穿けた。長軸方向に一行穴を穿けた後、円筒状ポリマーフィルムを円周方向に 15° ずつ回転させ全周上で 24 列の穴を穿けた。

#### 比較例 4

長さ 40 mm のステント本体を 1 個だけ用いた他は実施例 7 と同様にしてステントを製造した。

これらの実施例 7 及び比較例 4 のステントを水平に配置し、その一端を固定し、他端に 5 g の鉛直下向き荷重を加えたところ、実施例 7 では 5 mm の変位であるのに対し、比較例 4 の変位は 0 mm に止まった。

なお、実施例 7 のステントを兔頸動脈に移植し、1 ヶ月後に観察を行った。その結果、内膜肥厚が薄いと共に、血栓形成は抑制されることが認められた。

第 5 発明のポリマーフィルムカバーを内外両周面に設けた金属製ステントは、柔

軟に屈曲すると共に、金属による抗血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができる。

#### (VI) 第6発明の説明

前述の第5発明において、図15、16に示す如く、複数のステント本体10は、好ましくは高精度に同軸的に1列に配置され、内外両周面に柔軟なポリマーフィルム42が被着され、連続筒状とされる。このポリマーフィルム42は、ステント本体の繋ぎ目同士の間においても筒状に存在し、ステント41の内周面及び外周面の双方において一端から他端まで、ポリマーフィルム42が連続して存在する。

このようなステント41であれば、複数のステント本体10で構成され、ステント10、10同士の間の部分で柔軟に屈曲し得るため、屈曲した脈管内にも容易に通過させることができるが、次のような問題がある。

即ち、第5発明のステントでは、ステント本体を内周及び外周の両面から柔軟なポリマーフィルムで完全に密着させて被覆しているため、ステント本体の拡張時に該ポリマーフィルムに捻れが生じ、皺が入ったり破れたりするなどの問題がある。特に、幾何学的に変形して半径方向へ拡張するステント本体を配列させたものにおいて、各ステント本体の変形が複雑である場合や、変形の程度が大きい場合に、この問題が顕著である。

第6発明はこの問題を解消するものである。

図17(a)は第6発明のステントの実施の形態を示す斜視図、図17(b)は図17(a)のB-B線に沿う断面図、図17(c)は図17(b)のC部分の拡大図である。なお、図17(b)、(c)は模式図であり、特に厚さについては実際よりも著しく厚く示されている。

図17に例示される通り、第6発明の実施の形態に係るステント51は、複数個の拡張可能な管状のステント本体10がそれらの長手方向に間隔をあけて配列され、外側ポリマーフィルム52及び内側ポリマーフィルム53によって内外両周面が被覆され、且つ該ポリマーフィルム52、53によって一体化されたものである。

第6発明のステントに用いられるステント本体の寸法、形状、材質は、第1発明に好適なステント本体と同様である。

また、ステント本体の配置個数、ステント本体同士の間の間隔については第5発

明のそれと同様である。

また、柔軟性ポリマーフィルムの材料及びその厚さ、並びに微細孔、外層用ポリマーフィルムの外周面、内層用ポリマーフィルムの内周面にコーティングされる生体内分解性ポリマー、及びその形成方法、この生体内分解性ポリマーに含有させる治療薬、更には、外層用ポリマーフィルムの外表面をコーティングする潤滑性物質についても、第1発明における柔軟性ポリマー層についての説明と同様の説明が適用される。

第6発明のステントは、前述の如く、外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間でステント本体がずれ動くことができ、このため、屈曲性、変形追随性に優れるものであるため、ステント本体は必ずしもその全体形状が直管状である必要はなく、ステントを構成する複数のステント本体のうちの1個又は複数個が略L字形、略く字形に屈曲した曲管形状であっても良い。つまり、留置しようとする脈管の形状に適切な全体形状を執刀医が選択することも可能である。

複数のステント本体は、好ましくは高精度に同軸に1列に配置され、内外両周面に柔軟なポリマーフィルムが被覆され、連続筒状とされる。このポリマーフィルムは、ステント本体の繋ぎ目同士の間においても筒状に存在し、ステント51の内周面及び外周面の双方において一端から他端まで、ポリマーフィルムが連続して存在する。

図17のステント51にあつては、外側ポリマーフィルム52と内側ポリマーフィルム53とは、ステント本体10の拡張時に、ポリマーフィルム52、53とステント本体10とがずれ動き得るように、外側ポリマーフィルム52及び内側ポリマーフィルム53は、ステント本体10に対して非接着となっており、ステント本体10、10同士の間部分及びステント本体10が存在しない両端部においてのみ、外側ポリマーフィルム52と内側ポリマーフィルム53とが接着されている。図17において、54はポリマーフィルム52、53の接着部を示す。

このように、外側ポリマーフィルム52及び内側ポリマーフィルム53がステント本体10と非接着で、ステント本体10、10同士の間と両端部分においてのみ外側ポリマーフィルム52と内側ポリマーフィルム53とが接着されているステント1は、例えば、前述の第4発明の方法を応用して製造することができる。即ち、複数のステント本体を2本の管状ポリマーフィルムによって挟み込み、金型内で

ステント本体 10, 10 同士の間と両端部分においてのみ外側ポリマーフィルム 52 と内側ポリマーフィルム 53 とを熱融着する方法である。

なお、ポリマーフィルムの微細孔は、上記製造方法により外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムをステント本体に被覆した後、レーザー等により穿孔して設けることができる。

このようなステントにおいて、ステント本体 10 が存在する部分の外側ポリマーフィルム 52 及び内側ポリマーフィルム 53 との間の空間 55 は、単なる空隙であっても良く、薬剤、その他の充填剤を充填しても良い。単なる空隙とした場合、この部分が空気で膨らんでいることにより、ポリマーフィルム 52, 53 同士の貼り付きを防止することができる。

また、薬剤等を充填する場合、充填物としては、例えば、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェブローアルグクロロメチルケトン、デイピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ 3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-C o A リダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイナーゼ抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子 (VEGF)、ラパマイシン、FK506 等の薬剤を含む生理食塩水などの水溶液、グリセリン、エチレングリコール、アルコール類などの親水性溶媒による溶液、アタクチック PP、EVA、低分子量 PE、シリコンオイル、ゼラチン、コラーゲン、ヒアルロン酸、プルランなどが挙げられる。これらの充填物は、ポリマーフィルムの微細孔から徐々に放出される徐放性を付与することもできる。また、放射性物質や磁性粉体などを充填することもでき、この場合には、癌化した脈管部位の治療において、放射線による癌進行の抑制、電磁誘導発熱による癌の温熱療法を行うことができる。更に、磁性体を充填することにより、狭窄血管へのステント留置後の治療において、体外からの磁力印加による電磁誘導によってステントを振動させて患部を刺激することで血管平滑筋細胞を合成型から収縮型へ形質転換及び／又は分化誘導することで平滑筋細胞の過剰増殖を抑制することができる。このような電磁誘導によるステントの発熱、振動、微弱電流

処理は、いずれも低侵襲な予後管理方法であるといえる。

このような充填物は、前記した一例の方法によってステントを製造する際に、ステント本体を2本の管状ポリマーフィルムによって挟み込み、一方の最端部に設置したステント本体10の最端部側の端部分においてのみ外側ポリマーフィルム52と内側ポリマーフィルム53とを熱融着することで形成される袋状のポケット部分に充填物を注入し、隣接するステント本体10同士の間の外側ポリマーフィルム52と内側ポリマーフィルム53とを熱融着し、逐次この充填物の注入及び熱融着操作を繰り返すことにより、外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間に充填することができる。充填物を前記袋状のポケット毎に変え、複数種類の充填物を使用することも可能である。

第6発明のステントにあっては、ステント本体の拡張時のポリマーフィルムとステント本体とのずれ動きを阻害しない範囲で、外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムがステント本体に対して部分的に接着されていても良い。この場合、例えば、直径1～1000 $\mu$ m程度の点状の接着部を散点状に設けることが挙げられ、このように部分的にポリマーフィルムをステント本体に接着することにより、ステントの拡張時における内側ポリマーフィルムの拡張追随性を高めることができる。

このように、点状の接着部を設ける場合、例えば、外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムとステント本体との間の接着予定部に光硬化性樹脂を充填しておき、点状の接着部の直径と同等の大きさに光径を絞ったレーザー光などを照射して光硬化性樹脂を硬化させて接着する方法が挙げられる。

また、このようにして形成した接着部に更にレーザー穿孔を行っても良い。例えば、直径50 $\mu$ mの点状の接着部のほぼ中央部に直径30 $\mu$ m程度の穿孔を形成することができ、そのような穿孔を設けることにより、前述の如く、血管内皮細胞の生着が促進される。

また、第6発明のステントにあっては、ステント本体の拡張時のポリマーフィルムとステント本体とのずれ動きを阻害しない範囲で、外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムがメッシュ状ステント本体の網目部分において、部分的に互いに接着されていても良い。この場合、例えば、直径1～10000 $\mu$ m程度の点状の接着部を、メッシュ状ステント本体の網目部分、即ち、ステントスロット部分に

点状に設けることが挙げられ、このようにステントスロット部分で内外のポリマーフィルム同士を点状に接着（ピンポイント接着）することによっても、ステントの拡張時における内側ポリマーフィルムの拡張追随性を高めることができる。

このように、ステントスロット部分に点状の接着部を設ける場合も前述の如く、外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間の接着予定部に光硬化性樹脂を充填しておき、点状の接着部の直径と同等の大きさに光径を絞ったレーザー光などを照射して光硬化性樹脂を硬化させて接着する方法が挙げられる。また、外周面に複数のピンが突設された加熱ローラーを用い、ステント本体に内外ポリマーフィルムを被せたものをマンドリル（マントレル）に装着し、加熱ローラーでマンドリル上を加熱加圧して内外ポリマーフィルムを点状にステントスロット部分で熱融着する方法を採用することもできる。

また、このようにして形成した接着部に更にレーザー穿孔を行っても良く、例えば、直径 $50\mu\text{m}$ の点状の接着部のほぼ中央部に直径 $30\mu\text{m}$ 程度の穿孔を形成することができ、そのような穿孔を設けることにより、前述の如く、血管内皮細胞の生着が促進される。

#### 実施例 8

ステント本体として、図 2 に示す直径 $4\text{mm}$ 、長さ $7\text{mm}$ 、厚さ $0.1\text{mm}$ のメッシュ状のステント本体 10 を採用した。図 3 は、拡張した後の金属製ステント本体 10' の側面図である。この金属製ステント本体 10' は、直径 $8\text{mm}$ 、長さ $7\text{mm}$ 、厚さ $0.1\text{mm}$ である。

3 個のこの金属ステント本体 10 の内周面及び外周面を、それぞれ厚さ $30\mu\text{m}$ のセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムで被覆して一体化したステントを製造した。

具体的には、外径 $3.8\text{mm}$ の熱可塑性ポリウレタン樹脂（日本ミラクトラン製ミラクトラン E980）製のチューブを外径 $3.5\text{mm}$ で、 $1\text{mm}$ 長さの SUS 440 部分と $7\text{mm}$ 長さの PTFE 部分を交互に、凹凸なしで配置したマントレルへ嵌装し、 $4^{\circ}\text{C}$ の冷蔵庫中に保管した。3 個のステント本体 10 を略 $1\text{mm}$ 間隔で並び、この内側へ前記樹脂チューブを嵌装したマントレルを通した。

次に、外径 $4.3\text{mm}$ の熱可塑性ポリウレタン樹脂（日本ミラクトラン製ミラクトラン E980）製のチューブを外径 $4.1\text{mm}$ の PTFE 製マントレルへ嵌装し



、この端部を前記3個のステント本体と樹脂チューブを積層して嵌装したマントレルの端部と中心を合わせて接続し、メタノール中で超音波を印加しながら外径4.3 mmのチューブをマントレルから滑らして、3個のステント本体の上へ配置した。

このようにして、外側から外径4.3 mmの樹脂チューブ、3個のステント本体、外径3.8 mmの樹脂チューブ、外径3.5 mmで1 mm長さのSUS440部分と7 mm長さのPTFE部分を交互に凹凸なしで配置したマントレルが積層され、この状態でステント本体10とステント本体10同士の間と両端部分を圧着できる構造の金型内でステント本体10とステント本体10同士の間と両端部分においてのみ外側ポリマーフィルム52と内側ポリマーフィルム53とを熱融着して、ステント本体の外周面に外側ポリマーフィルムを被せると共にステント本体の内周面に内側ポリマーフィルムを被せた。ステント本体同士の間隔は1.0 mmとした。

#### 比較例5

実施例8において、ステント本体として、図2に示す直径4 mm、長さ25 mm、厚さ0.1 mmのメッシュ状のステント本体10を採用した。内径4.1 mmのPTFE製成型型を中心を軸に6000 rpmにて回転させ、この中へ注入位置を成型型の軸心方向移動させながらポリウレタン樹脂の10% THF溶液を供給し、次いで60℃で加熱させて厚さ30 μmの外層用ポリマーフィルムを形成した。この中へ3個のステント本体を1 mm間隔で配置し、同様に成型型を回転させながら、ポリウレタン樹脂のTHF溶液を供給して被膜化させることにより、ステント本体が存在する外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムをも全体的に接着したこと以外は実施例8と同様にしてステントを製造した。内層用ポリマーフィルムの厚さは30 μmであった。

実施例8及び比較例5で製造したステントをそれぞれ拡張させたところ、実施例8のステントは、ポリマーフィルム間でステント本体が滑り動いて拡張するため、ポリマーフィルムに捻れや皺が生じることなく、無理なく拡張させることができたが、比較例8のステントは、ポリマーフィルムとステント本体とが完全に密着しているため、ポリマーフィルムに捻れや皺が生じ、ステントの拡張や大きな変形、屈曲には耐え得ないことが確認された。

第6発明によれば、外周面及び内周面をポリマーフィルムで被覆して血栓発生性

を低減したステントであって、柔軟に屈曲可能で、如何なるステント本体の変形、拡張にも柔軟に追従し得るステントが提供される。

(VII) 第7発明の説明

図18(a)は第7発明のステントの実施の形態を示す斜視図、図18(b)は図18(a)のB-B線に沿う断面の拡大図、図18(c)は他の実施の形態を示す断面図である。

図18に例示される通り、この実施の形態に係るステント61は、拡張可能な管状のメッシュよりなるステント本体10の内外両周面が外側ポリマーフィルム62及び内側ポリマーフィルム63によって被覆されたものである。

第7発明のステントに用いられるステント本体の寸法、形状、材質は、第1発明に好適なステント本体と同様である。

また、第7発明のステントは、前述の如く、外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間でステント本体がずれ動くことができ、このため、変形追従性に優れるものであるため、ステント本体は必ずしもその全体形状が直管状である必要はなく、略L字形、略く字形に屈曲した曲管形状であっても良い。つまり、留置しようとする脈管の形状に適切な全体形状を執刀医が選択することも可能である。

図18では、ステント本体10を1個だけ、ポリマーフィルム62、63で被覆してステント61としているが、このステント本体が複数個、例えば2～10個、好ましくは2～5個、それらの長手方向に配列され、ステント本体同士の間、好ましくはステント本体の直径の0.1～1000%程度、より好ましくは1～500%程度の間隔を形成し、外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとで一体化したものであっても良い。

図18(a)、(b)のステント61にあつては、ステント本体10のメッシュを構成するステントストラット61A(ステント本体10の格子状部)に対して、外側ポリマーフィルム62及び内側ポリマーフィルム63は非接着となっており、ステントスロット61B、即ちステント本体10の網目部分において、外側ポリマーフィルム62及び内側ポリマーフィルム63とが接着している。図18(a)においてステントスロット61B部分に破線で示した小円は接着部64を示す。なお、内側ポリマーフィルム63と外側ポリマーフィルム62とはステント61の両端部

のステント本体10が存在しない部分において帯環状に接着されている。

ステントスロット61B部分に形成する接着部64は、直径5～500 $\mu$ m程度、特に50～300 $\mu$ m程度の点状の接着部であることが好ましい。

外側ポリマーフィルム62及び内側ポリマーフィルム63の柔軟性ポリマーフィルムの材料及びその厚さ、並びに微細孔、外側ポリマーフィルムの外周面、内側ポリマーフィルムの内周面にコーティングされる生体内分解性ポリマー、及びその形成方法、この生体内分解性ポリマーに含有させる治療薬、更には、外側ポリマーフィルムの外表面をコーティングする潤滑性物質についても、第1発明における柔軟性ポリマー層についての説明と同様の説明が適用される。

外側ポリマーフィルム62及び内側ポリマーフィルム63がステント本体10と非接着で、ステントスロット61B部分で点状に、また両端部分において帯状に外側ポリマーフィルム62と内側ポリマーフィルム63とが接着されているステント61は、例えば、前述の第4発明に記載されているような方法を応用して製造することができる。

即ち、ステント本体を2本の管状ポリマーフィルムによって挟み込み、金型内で両端部分においてのみ外側ポリマーフィルム62と内側ポリマーフィルム63とを熱融着する方法であるが、その際、点状の接着部を設ける部分の外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間の接着予定部に予め光硬化性樹脂を充填しておき、点状の接着部の直径と同等の大きさに光径を絞ったレーザー光などを照射して光硬化性樹脂を硬化させて接着する。或いは、外周面に複数のピンが突設された加熱ローラーを用い、ステント本体に内外ポリマーフィルムを被せたものをマンドリル（マンドレル）に装着し、加熱ローラーでマンドリル上を加熱加圧して内外ポリマーフィルムを点状にステントスロット部分で熱融着する方法を採用することもできる。

なお、ポリマーフィルムの微細孔は、上記製造方法により外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムをステント本体に被覆した後、レーザー等により穿孔して設けることができる。

第7発明において、接着部は、ステント本体のすべてのステントスロットに設ける必要はなく、ステントスロット61Bの一部にのみ設けても良い。例えば、隣接するステントスロットには接着部を形成しないように、ステントスロットの1個お

き、或いは2個おきに設けても良い。また、上述の如く、形成した接着部に更にレーザー穿孔を行っても良く、そのような穿孔を設けることにより、前述の如く、血管内皮細胞の生着が促進される。このような穿孔を設ける方法としては、例えば、直径 $50\mu\text{m}$ の点状の接着部のほぼ中央部に直径 $30\mu\text{m}$ 程度の穿孔を形成させることも可能であるし、あるいは直径 $50\mu\text{m}$ の点状の接着部を設ける際に、 $50\mu\text{m}$ へ絞った波長 $1064\text{nm}$ のYAGレーザーと $30\mu\text{m}$ へ絞った $266\text{nm}$ の4倍波YAGレーザーの2波長混合レーザーを使用することによって、接着と穿孔を同時に行うことも可能である。

図18(c)は、接着部64をステントスロット61Bの一部に設け、また、接着部64に微細孔65を形成したものを示す。

このようなステントにおいて、ステント本体10のステントスロット61B部分の外側ポリマーフィルム62及び内側ポリマーフィルム63との非接着部は、単なる空隙であっても良く、薬剤、その他の充填剤を充填しても良い。単なる空隙とした場合、この部分が空気で膨らんでいることにより、ポリマーフィルム62、63同士の貼り付きを防止することができる。

また、薬剤等を充填する場合、第6発明における充填物として例示したものが挙げられ、各々、第6発明におけると同様の効果が得られる。

このような充填物は、前記した一例の方法によってステントを製造する際に、ステント本体を2本の管状ポリマーフィルムによって挟み込み、一方の端部分においてのみ外側ポリマーフィルム62と内側ポリマーフィルム63とを熱融着することで形成される袋状のポケット部分に充填物を注入することにより、外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間に充填することができる。

#### 実施例9

ステント本体として、図2に示す直径 $4\text{mm}$ 、長さ $7\text{mm}$ 、厚さ $0.1\text{mm}$ のメッシュ状のステント本体10を採用した。図3は、拡張した後の金属製ステント本体10'の側面図である。この金属製ステント本体10'は、直径 $8\text{mm}$ 、長さ $7\text{mm}$ 、厚さ $0.1\text{mm}$ である。

この金属ステント本体10の内周面及び外周面を、それぞれ厚さ $30\mu\text{m}$ のセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムで被覆してステントを製造した。

具体的には、外径 $3.8\text{mm}$ の熱可塑性ポリウレタン樹脂（日本ミラクトラン製

ミラクトランE980)製のチューブを外径3.5mmで、両端に1mm長さのSUS440部分を有し、これらの間に7mm長さのPTFE部分を配置したマントレルへ嵌装し、4℃の冷蔵庫中に保管した。1個のステント本体10の内側へ前記樹脂チューブを嵌装したマントレルを通した。

次に、外径4.3mmの熱可塑性ポリウレタン樹脂(日本ミラクトラン製ミラクトランE980)製のチューブを外径4.1mmのPTFE製マントレルへ嵌装し、この端部を前記ステント本体と樹脂チューブを積層して嵌装したマントレルの端部と中心を合わせて接続し、メタノール中で超音波を印加しながら外径4.3mmのチューブをマントレルから滑らして、ステント本体の上へ配置した。

このようにして、外側から外径4.3mmの樹脂チューブ、ステント本体、外径3.8mmの樹脂チューブ、外径3.5mmのマントレルが積層され、この状態で両端部分を圧着できる構造の金型内で両端部分においてのみ外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとを熱融着した。

次に、外周面に複数のピンが突設された加熱ローラーを用いて、このステント本体に内外ポリマーフィルムを被せたものが装着されているマントレル上を加熱加圧して内外ポリマーフィルムを点状にステントスロット部分で熱融着した。この熱融着部の直径は約50μmであり、熱融着部は、ステント本体のすべてのステントスロット分に形成した。

#### 比較例6

実施例9において、ステント本体として、図2に示す直径4mm、長さ25mm、厚さ0.1mmのメッシュ状のステント本体10を採用した。内径4.1mmのPTFE製成型型を中心を軸に6000rpmにて回転させ、この中へ注入位置を成型型の軸心方向移動させながらポリウレタン樹脂の10%THF溶液を供給し、次いで60℃で加熱させて厚さ30μmの外層用ポリマーフィルムを形成した。この中へステント本体を配置し、同様に成型型を回転させながら、ポリウレタン樹脂のTHF溶液を供給して被膜化させることにより、ステント本体に対して外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムを全体的に接着させたこと以外は実施例9と同様にしてステントを製造した。内層用ポリマーフィルムの厚さは30μmであった。

実施例9及び比較例6で製造したステントをそれぞれ拡張させたところ、実施例

9のステントは、ポリマーフィルム間でステント本体が滑り動いて拡張するため、ポリマーフィルムに捻れや皺が生じることなく、無理なく拡張させることができたが、比較例6のステントは、ポリマーフィルムとステント本体とが完全に密着しているため、ポリマーフィルムに捻れや皺が生じ、ステントの拡張や大きな変形、屈曲には耐え得ないことが確認された。

第7発明によれば、外周面及び内周面をポリマーフィルムで被覆して血栓発生性を低減したステントであって、如何なるステント本体の変形、拡張にも柔軟に追随し得るステントが提供される。

## 請求の範囲

(1) 拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体を被覆する柔軟なポリマー層とを有するステントにおいて、

該ポリマー層はステント本体の全外表面と密着してこれを覆っていることを特徴とするステント。

(2) 前記ステント本体はメッシュ状金属部材よりなることを特徴とする請求項1のステント。

(3) 前記メッシュ状金属部材はコバルト・クロム・ニッケル・鉄合金よりなることを特徴とする請求項2のステント。

(4) 前記メッシュ状金属部材はニッケル・チタン合金よりなることを特徴とする請求項2のステント。

(5) 前記ポリマー層に複数の微細孔が形成されていることを特徴とする請求項1～4のいずれか1のステント。

(6) 該微細孔が略均一な間隔をおいて配置されている請求項5のステント。

(7) 前記微細孔は、51～10000  $\mu\text{m}$ の間隔で設けられ、且つ5～500  $\mu\text{m}$ の直径を有することを特徴とする請求項5又は6のステント。

(8) 前記ポリマー層はセグメント化ポリウレタンよりなることを特徴とする請求項1～7のいずれか1のステント。

(9) 前記ポリマー層はポリオレフィン系ポリマーよりなることを特徴とする請求項1～7のいずれか1のステント。

(10) 前記ポリマー層はシリコーン系ポリマーフィルムよりなることを特徴とする請求項1～7のいずれか1のステント。

(11) 前記ポリマー層による被覆厚さが10～100  $\mu\text{m}$ であることを特徴とする請求項1～10のいずれか1のステント。

(12) 前記ポリマー層が更に生体内分解性ポリマーによって被覆されていることを特徴とする請求項1～11のいずれか1のステント。

(13) 前記生体内分解性ポリマーが薬物を含有することを特徴とする請求項12のステント。

(14) 前記薬物が、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロパン

、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェブローアルグクロロメチルケトン、デイピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-C o Aリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイナーゼ抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子(VEGF)、ラパマイシン、FK506、メバロチン及びフルバスタチンよりなる群から選ばれたものであることを特徴とする請求項12に記載するステント。

(15) 拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステントを製造する方法であって、

円筒形の内孔を有する成型型をその軸心回りに回転させると共に、

樹脂材料液を該成型型内に供給して外層用のポリマーフィルムを成形する工程と、

次いで、該成型型内に前記ステント本体を供給する工程と、

次いで、該成型型をその軸心回りに回転させると共に成型型内に樹脂材料液を供給して内層用ポリマーフィルムを成形する工程と、

その後、該成型型から脱型する工程と、

を有することを特徴とするステントの製造方法。

(16) 請求項15において、外層用ポリマーフィルムを基材ポリマーのみにて成形することを特徴とするステントの製造方法。

(17) 請求項15において、外層用ポリマーフィルムを成形する工程において、まず生体内分解性ポリマーによって第1の外層用ポリマーフィルムを成形し、その後、その内周側に、基材ポリマーよりなる第2の外層用ポリマーフィルムを成形することを特徴とするステントの製造方法。

(18) 請求項15ないし17のいずれか1項において、内層用ポリマーフィルムを基材ポリマーのみにて成形することを特徴とするステントの製造方法。

(19) 請求項15ないし17のいずれか1項において、内層用ポリマーフィルムを成形する工程において、まず基材ポリマーによって第1の内層用ポリマーフィ



ルムを成形し、その後、その内周側に、生体内分解性ポリマーよりなる第2の内層用ポリマーフィルムを成形することを特徴とするステントの製造方法。

(20) 請求項15において、外層用ポリマーフィルム及び内層用ポリマーフィルムをそれぞれ基材ポリマーのみにて成形し、

脱型後に生体内分解性ポリマー用樹脂材料液中に浸漬して生体内分解性ポリマーの被覆層を形成することを特徴とするステントの製造方法。

(21) 請求項16ないし18のいずれか1項において、基材ポリマーはセグメント化ポリウレタンポリマーであることを特徴とするステントの製造方法。

(22) 請求項15ないし21のいずれか1項において、成形型から脱型された成形体のポリマーフィルムに穿孔する工程を有することを特徴とするステントの製造方法。

(23) 請求項22において、レーザーによって穿孔することを特徴とするステントの製造方法。

(24) 請求項15ないし23のいずれか1項において、該微細孔を略均一な間隔において穿孔することを特徴とするステントの製造方法。

(25) 拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステントを製造する方法であって、

該ポリマーフィルムを形成するための樹脂材料液中にマンドリルを浸漬し、このマンドリルを引き上げることにより該ポリマーフィルムを形成する工程を有し、

且つ該マンドリルを鉛直とし、引き上げ速度を制御することによりポリマーフィルムの膜厚を均等化することを特徴とするステントの製造方法。

(26) 請求項25において、該マンドリルの引き上げ速度を次第に減少させることを特徴とするステントの製造方法。

(27) 請求項25又は26において、該ポリマーフィルムを基材樹脂材料のみにて形成することを特徴とするステントの製造方法。

(28) 請求項25又は26において、該ポリマーフィルムを基材樹脂材料よりなる基材層と、該基材層の表面を覆う生体内分解性ポリマーの層とで形成することを特徴とするステントの製造方法。

(29) 請求項27又は28において、基材樹脂材料液はセグメント化ポリウレ

タンポリマーの溶液であることを特徴とするステントの製造方法。

(30) 請求項25ないし29のいずれか1項において、前記ポリマーフィルムを形成した後、前記微細孔を形成することを特徴とするステントの製造方法。

(31) 請求項30において、前記微細孔をレーザー加工によって形成することを特徴とするステントの製造方法。

(32) 拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステントを製造する方法であって、

該ステント本体に内層用のポリマーフィルムを内嵌させると共に、外層用のポリマーフィルムを外嵌させ、

次いで各ポリマーフィルムをステント本体に溶着させることを特徴とするステントの製造方法。

(33) 請求項32において、各ポリマーフィルムを加熱することにより溶着することを特徴とするステントの製造方法。

(34) 請求項32において、高周波誘電加熱によりステント本体を加熱することにより各ポリマーフィルムをステント本体に溶着することを特徴とするステントの製造方法。

(35) 請求項32において、ステント本体をジュール熱により発熱させることにより各ポリマーフィルムをステント本体に溶着することを特徴とするステントの製造方法。

(36) 請求項32において、各ポリマーフィルムとステント本体とを超音波溶着することを特徴とするステントの製造方法。

(37) 請求項32において、熱間静水圧加圧によりポリマーフィルムをステント本体に溶着することを特徴とするステントの製造方法。

(38) 請求項32において、熱収縮フィルムを用いてポリマーフィルムをステント本体に溶着することを特徴とするステントの製造方法。

(39) 請求項32ないし38のいずれか1項において、溶着時に各ポリマーフィルムとステント本体とを押し付け合うように加圧することを特徴とするステントの製造方法。

(40) 請求項39において、加圧に際し、内層用ポリマーフィルムに心棒を通

し、外層用ポリマーフィルムに対し縮径方向の圧力を加えることを特徴とするステントの製造方法。

(41) 請求項32ないし40のいずれか1項において、ステント本体にポリマーフィルムを溶着させることにより形成された成形体のポリマーフィルムに穿孔する工程を有することを特徴とするステントの製造方法。

(42) 請求項41において、レーザーによって穿孔することを特徴とするステントの製造方法。

(43) 請求項41又は42において、該微細孔を略均一な間隔をおいて穿孔することを特徴とするステントの製造方法。

(44) 請求項32ないし43のいずれか1項においてポリマーフィルムがチューブ形状であることを特徴とするステントの製造方法。

(45) 請求項32～44のいずれか1項において、前記ポリマーフィルムが生体内分解性ポリマーによって被覆されていることを特徴とするステントの製造方法。

(46) 請求項24, 30, 31, 43～45のいずれか1項において、前記微細孔は、51～10000  $\mu\text{m}$ の間隔で設けられ、且つ5～500  $\mu\text{m}$ の直径を有することを特徴とするステントの製造方法。

(47) 請求項15～46のいずれか1項において、前記ポリマーフィルムの厚さが10～100  $\mu\text{m}$ であることを特徴とするステントの製造方法。

(48) 請求項15ないし47のいずれか1項において、前記ステント本体はメッシュ状金属部材によりなることを特徴とするステントの製造方法。

(49) 請求項19～24, 28～31, 45～48のいずれか1項において、前記生体内分解性ポリマーが薬物を含有することを特徴とするステントの製造方法。

(50) 請求項49において、前記薬物が、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロパン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェブローアルグクロロメチルケトン、ディピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミ

ン、アンタゴニスト、HMG-C o Aリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテアーゼ抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子（VEGF）、ラパマイシン、FK506、メバロチン及びフルバスタチンよりなる群から選ばれたものであることを特徴とするステントの製造方法。

（５１） 請求項１５ないし５０のいずれか１項の方法により製造されたステント。

（５２） 拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステントであって、複数のステント本体がそれらの長手方向に配列され、該ポリマーフィルムによって一体化されていることを特徴とするステント。

（５３） ステント本体同士は互いに独立していることを特徴とする請求項５２のステント。

（５４） 複数の拡張可能な管状のステント本体がそれらの長手方向に間隔をあけて配列され、該複数のステント本体の外周面に重なる筒状の外側ポリマーフィルムと該複数のステント本体の内周面に重なる筒状の内側ポリマーフィルムによって一体化されているステントであって、

該外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは、該ステント本体の拡張時に該ポリマーフィルムとステント本体とがずれ動き得るようになっており、

各ステント本体同士の間の部分にあつては、該外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとが接着されていることを特徴とするステント。

（５５） 請求項５２～５４のいずれか１において、前記ステント本体はメッシュ状金属部材よりなることを特徴とするステント。

（５６） 請求項５４又は５５において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは該ステント本体に対し非接着となっていることを特徴とするステント。

（５７） 請求項５５又は５６において、前記メッシュ状金属部材よりなるステント本体の網目部分において、前記外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとが部分的に接着されていることを特徴とするステント。

（５８） 請求項５７において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィ

ルムは点状に接着されていることを特徴とするステント。

(59) 請求項54又は55において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは該ステント本体に対し部分的に接着されていることを特徴とするステント。

(60) 請求項59において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは該ステント本体に対し点状に接着されていることを特徴とするステント。

(61) 請求項54ないし60のいずれか1項において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムであることを特徴とするステント。

(62) 請求項55ないし61のいずれか1項において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムが該ステント本体に対して非接着となっており、かつ、該外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとが非接着となっている部分において、該外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間に、生理活性物質、放射性物質及び磁性体よりなる群から選ばれる1種又は2種以上が充填されていることを特徴とするステント。

(63) 拡張可能な管状のメッシュよりなるステント本体と、該ステント本体の外周面に重なる筒状の外側ポリマーフィルムと、該ステント本体の内周面に重なる筒状の内側ポリマーフィルムとを備えてなるステントであって、

該外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは該ステント本体に対して非接着であり、かつ、該メッシュ状ステント本体の少なくとも一部の網目部分において、互いに接着されていることを特徴とするステント。

(64) 請求項63において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは点状に接着されていることを特徴とするステント。

(65) 請求項63において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは点状に接着された後、該接着部に穿孔が設けられていることを特徴とするステント。

(66) 請求項63ないし65のいずれか1項において、前記外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムは、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムであることを特徴とするステント。

(67) 請求項63ないし66のいずれか1項において、前記外側ポリマーフィ

ルム及び内側ポリマーフィルムとが非接着となっている部分において、該外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとの間に、生理活性物質、放射性物質及び磁性体よりなる群から選ばれる1種又は2種以上が充填されていることを特徴とするステント。

(68) 請求項52ないし67のいずれか1項において、前記ポリマーフィルムが生体内分解性ポリマーによって被覆されていることを特徴とするステント。

(69) 請求項68において、前記生体内分解性ポリマーが薬物を含有することを特徴とするステント。

(70) 請求項69において、前記薬物が、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェブローアルグクロロメチルケトン、ディピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-CoAリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイナーゼ抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子(VEGF)、ラパマイシン、FK506、メバチロン及びフルバスタチンよりなる群から選ばれたものであることを特徴とするステント。

(71) 請求項52, 53, 61, 62, 66~70のいずれか1項において、該微細孔が略均一な間隔において配置されていることを特徴とするステント。

(72) 請求項71において、前記微細孔は、51~10000 $\mu\text{m}$ の間隔で設けられ、且つ5~500 $\mu\text{m}$ の直径を有することを特徴とするステント。

(73) 請求項52~72のいずれか1項において、前記ポリマーフィルムはセグメント化ポリウレタンよりなることを特徴とするステント。

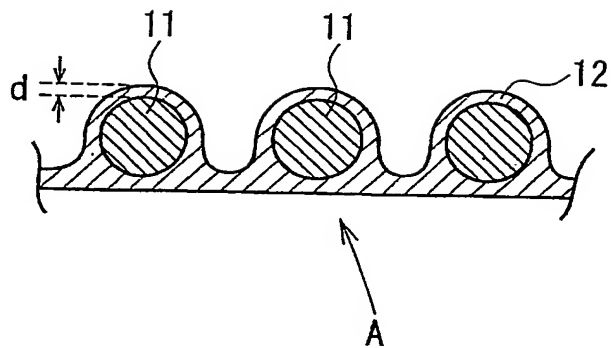
(74) 請求項52~73のいずれか1項において、前記ポリマーフィルムの厚さが10~100 $\mu\text{m}$ であることを特徴とするステント。

(75) 請求項52~74のいずれか1項において、前記ポリマーフィルムが更に生体内分解性ポリマーによって被覆されていることを特徴とするステント。

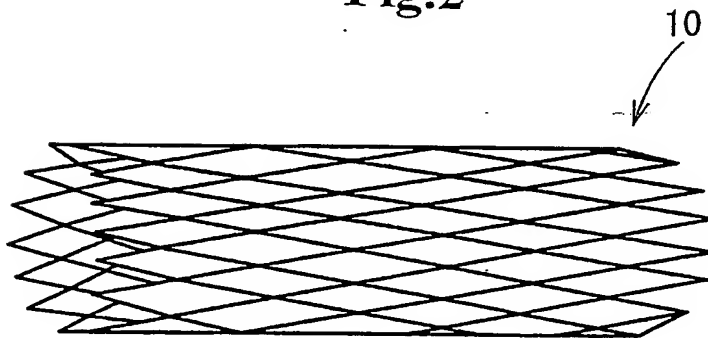
(76) 請求項75において、前記生体内分解性ポリマーが薬物を含有することを特徴とするステント。

(77) 請求項76において、前記薬物が、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェブローアルグクロロメチルケトン、ディピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-CoAリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイース抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子(VEGF)、ラパマイシン、FK506、メバロチン及びフルバスタチンよりなる群から選ばれたものであることを特徴とするステント。

**Fig.1**



**Fig.2**



**Fig.3**

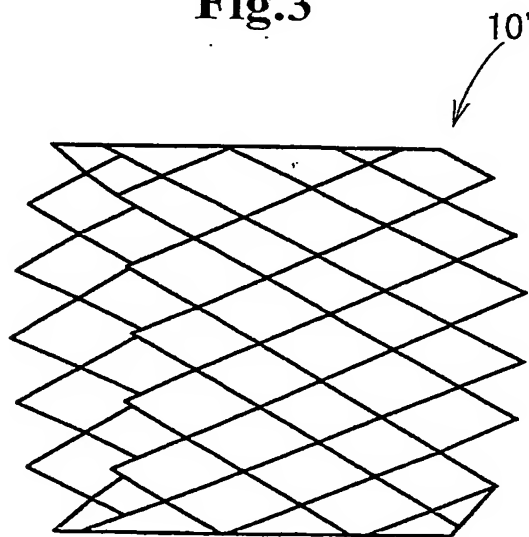




Fig.4

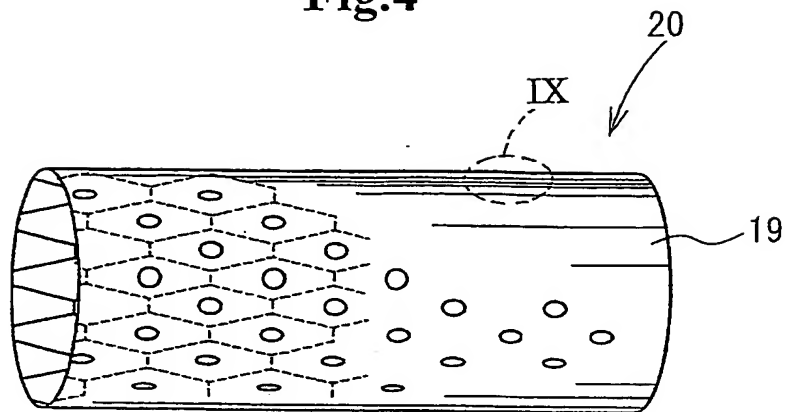


Fig.5

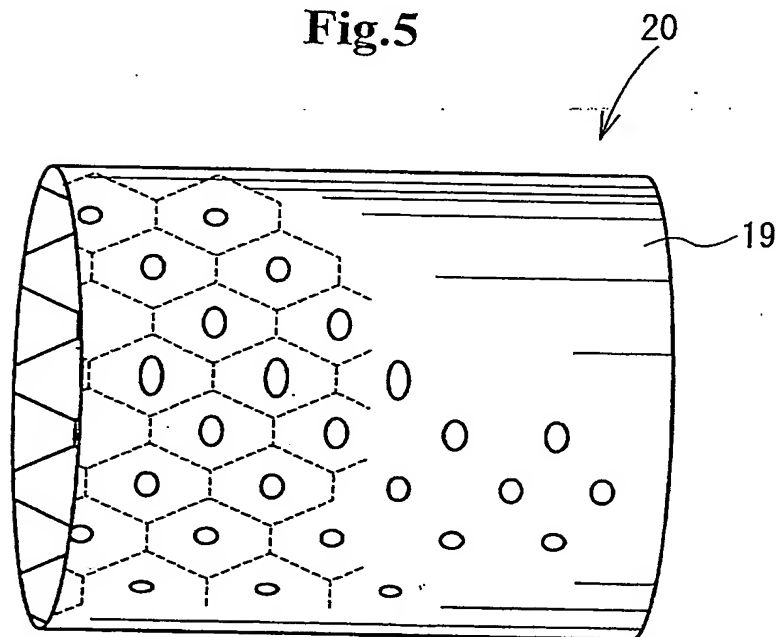


Fig.6

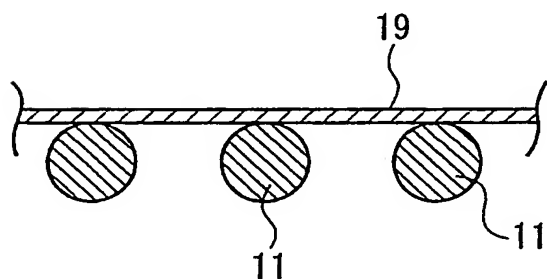


Fig.7

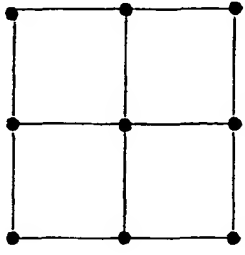
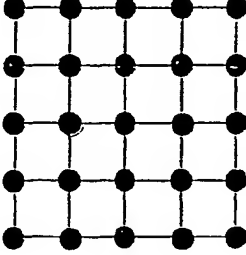
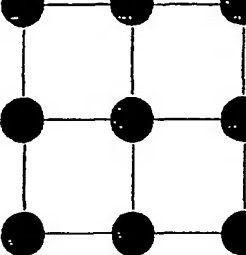
	パターンA	パターンB	パターンC
			
孔直径 (um)	30	50	100
配置間隔 (um)	250	125	250
孔密度 (%)	1.1	12.6	12.6

Fig.8

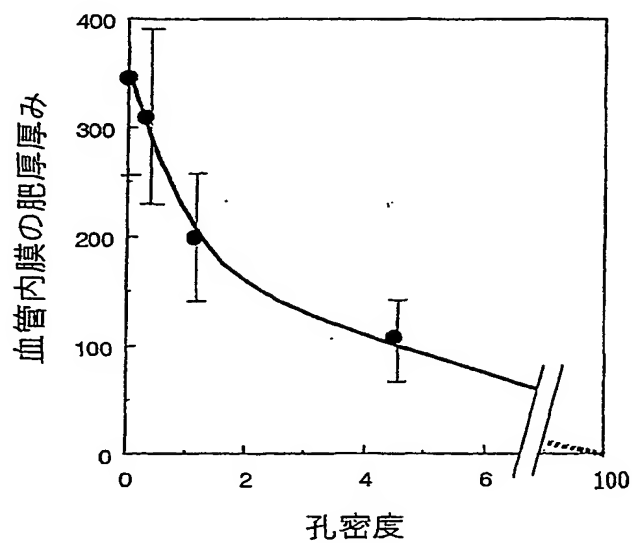


Fig.9

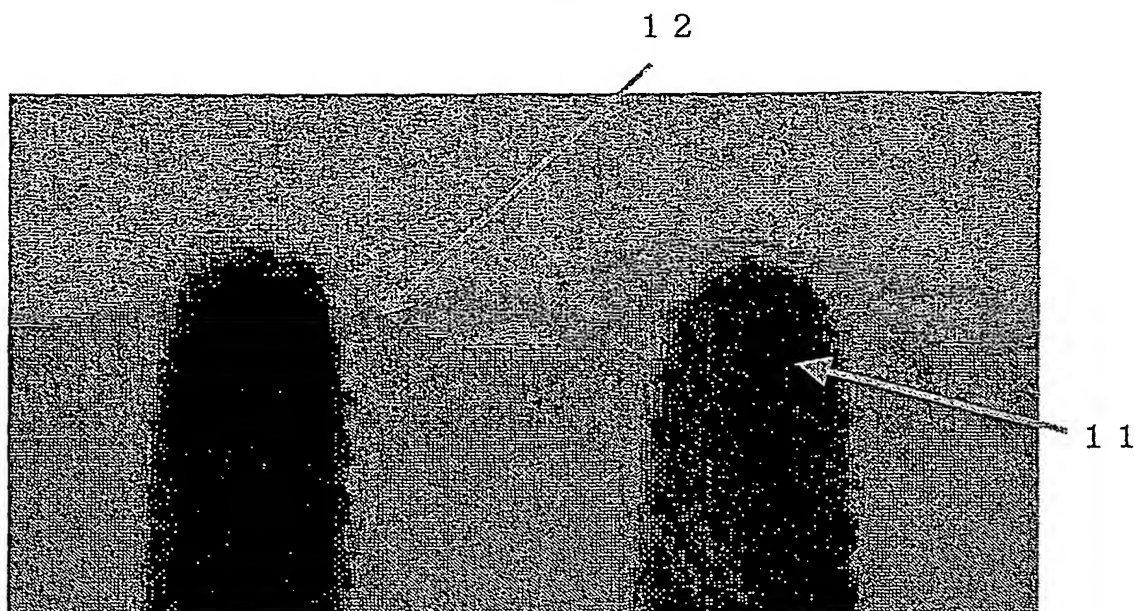


Fig.10

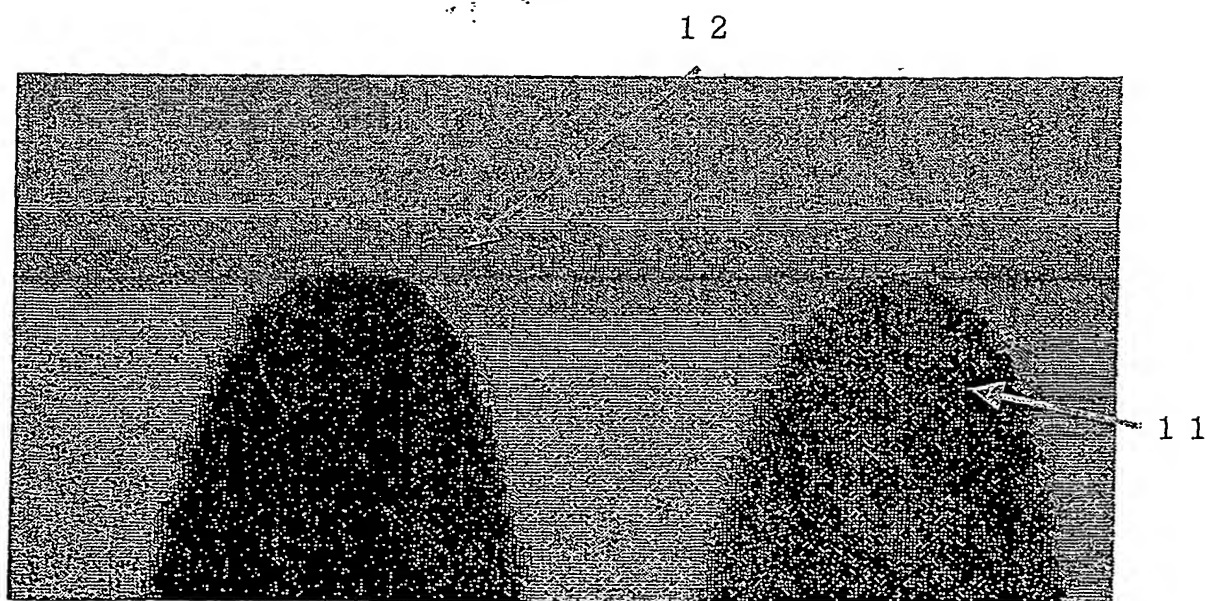


Fig.11a

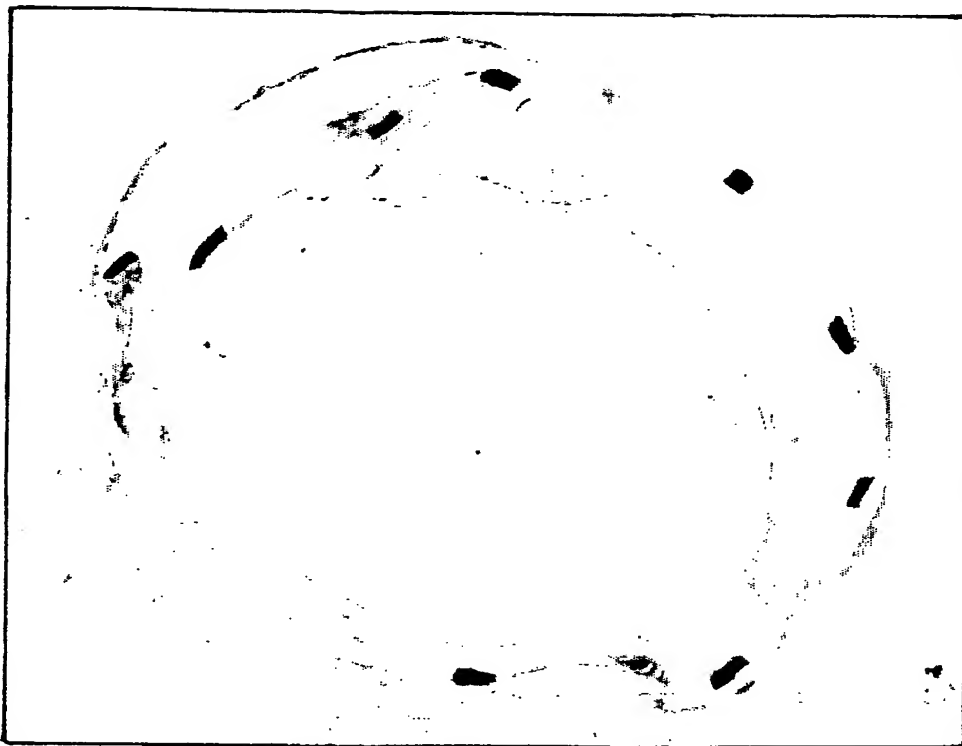


Fig.11b

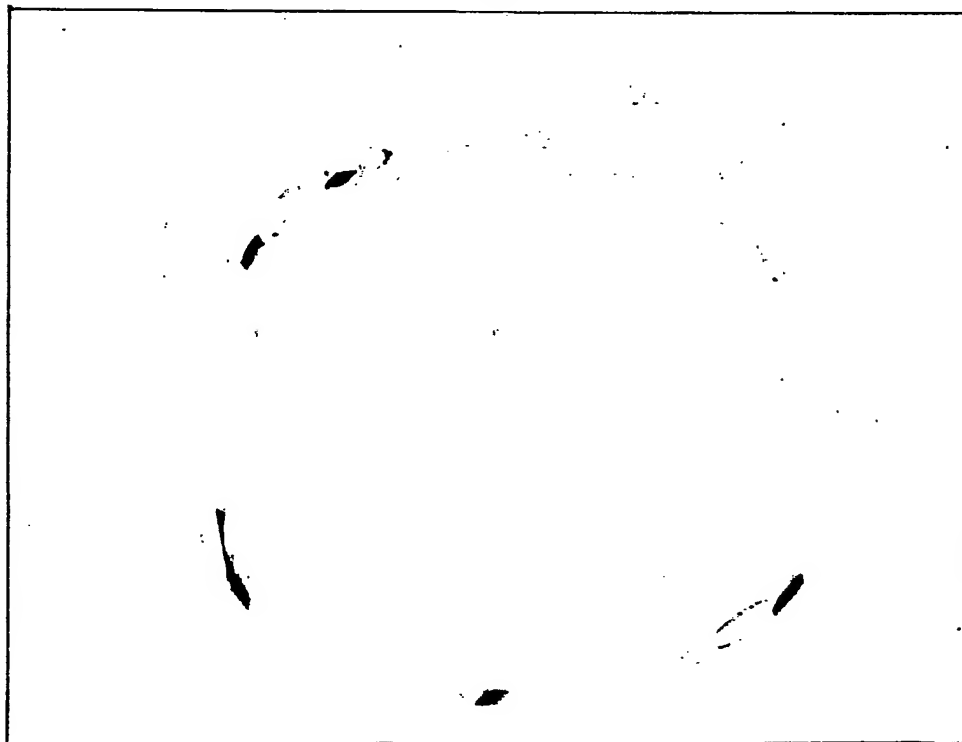


Fig.12

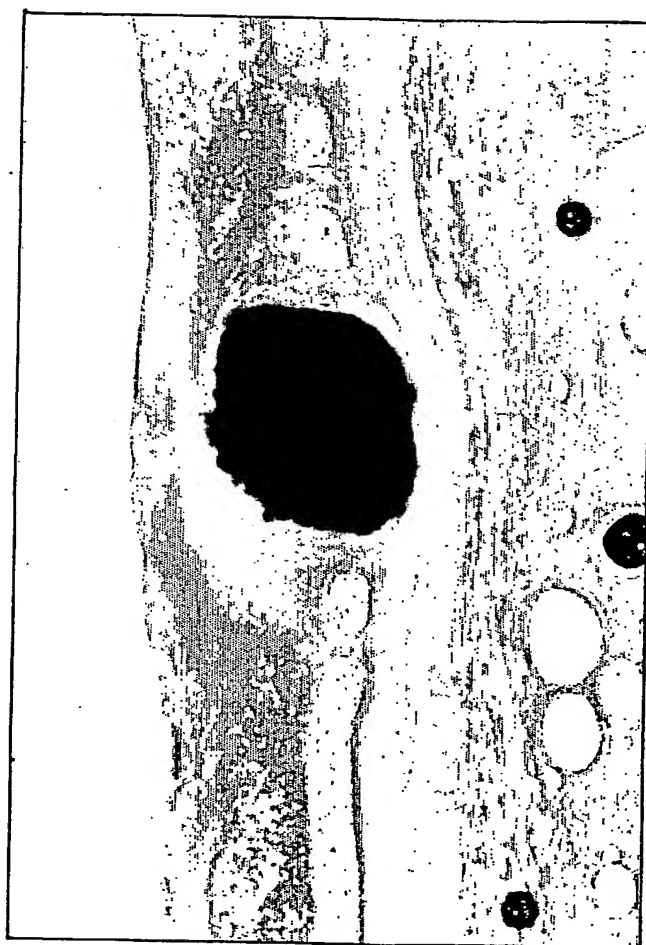
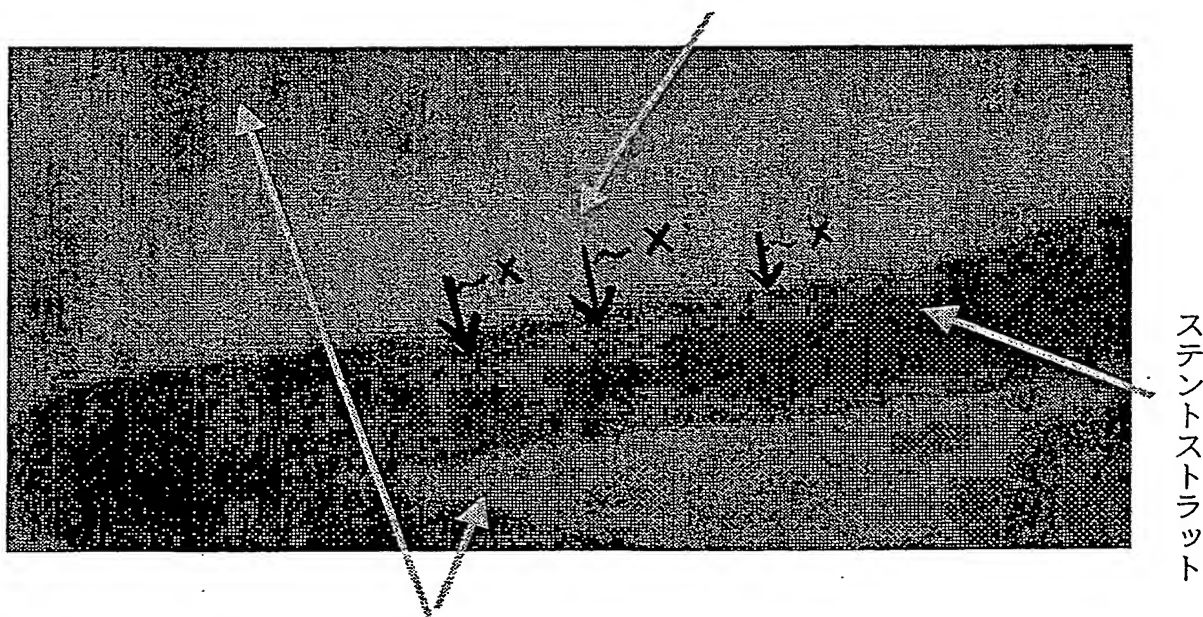


Fig.13

ステント拡張により露出した、拡張前にステント骨格の裏側に  
あってコーティングされていないポリマーフィルム



コーティングされているポリマーフィルム  
(コーティングされている部分は銀粉末に  
由来するX線透過性の低い部分であり、  
コントラストが濃く撮影されている)

Fig.14a

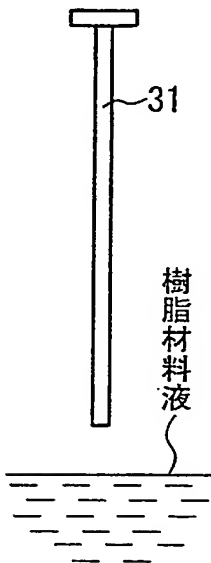


Fig.14b

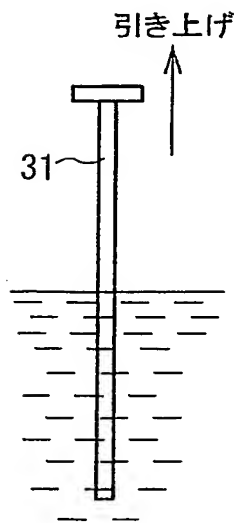


Fig.14c

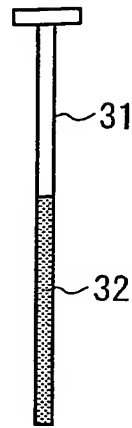


Fig.14d

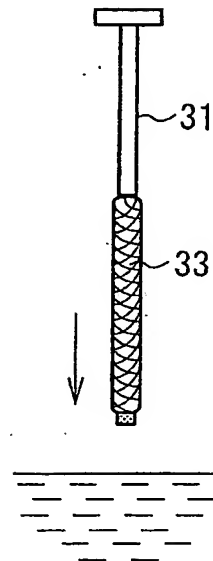


Fig.14e

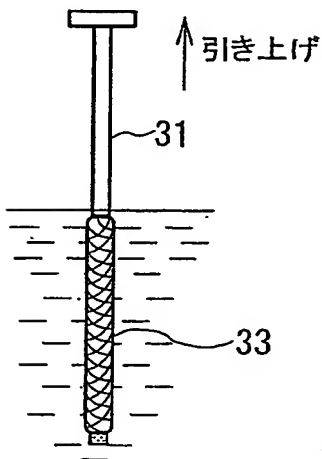


Fig.14f

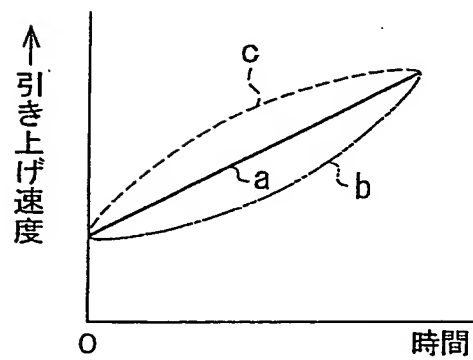


Fig.15

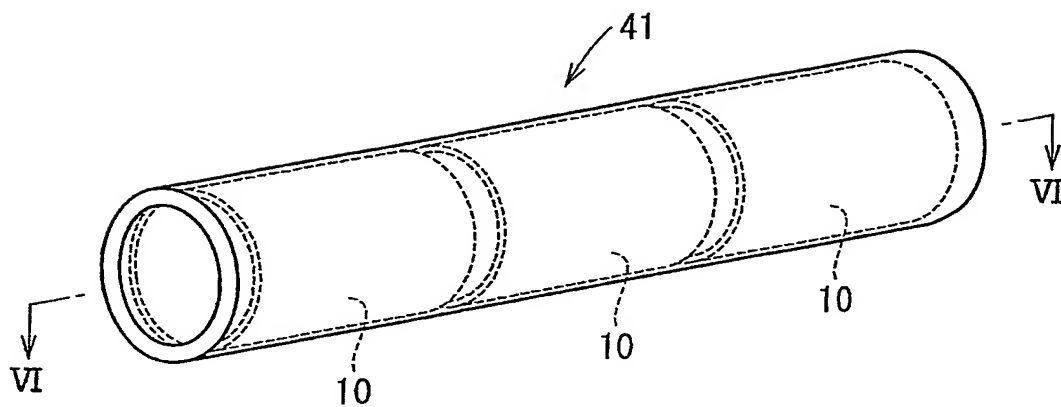


Fig.16a

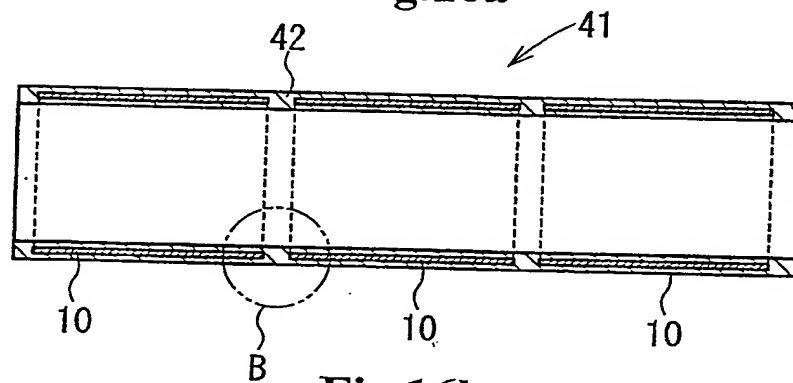
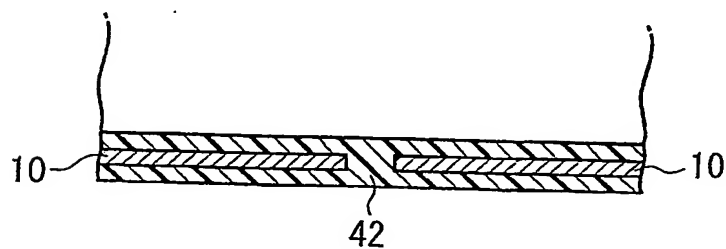
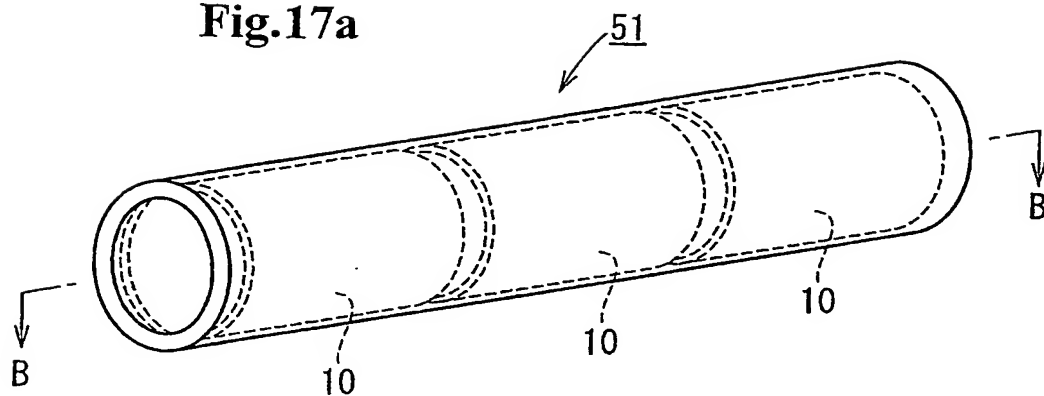


Fig.16b

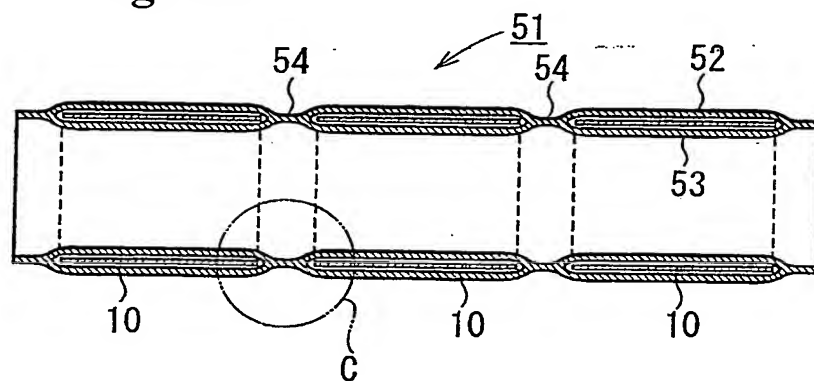




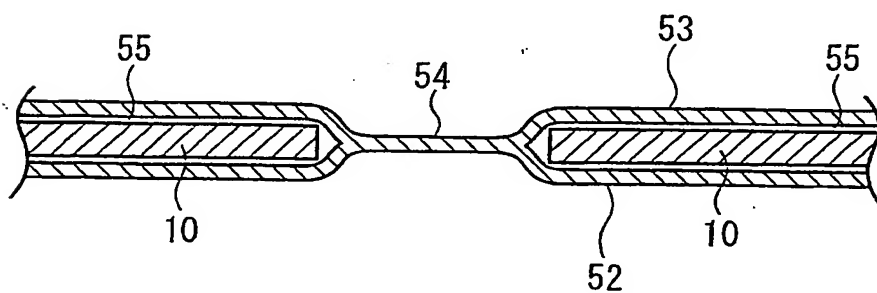
**Fig.17a**



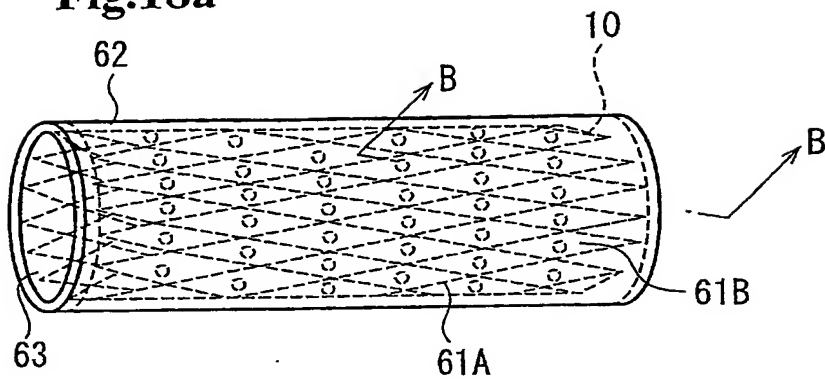
**Fig.17b**



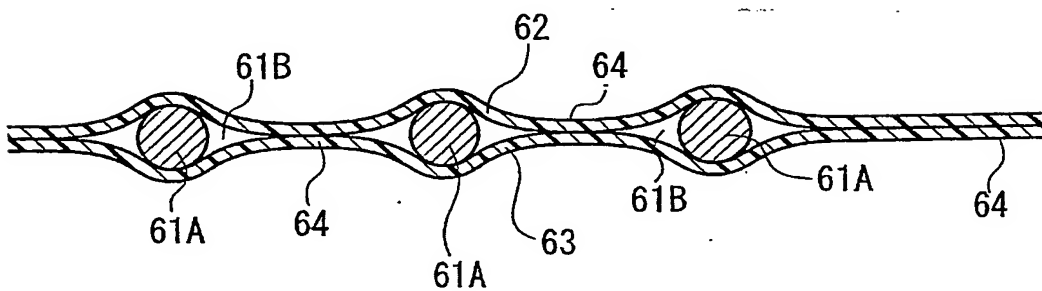
**Fig.17c**



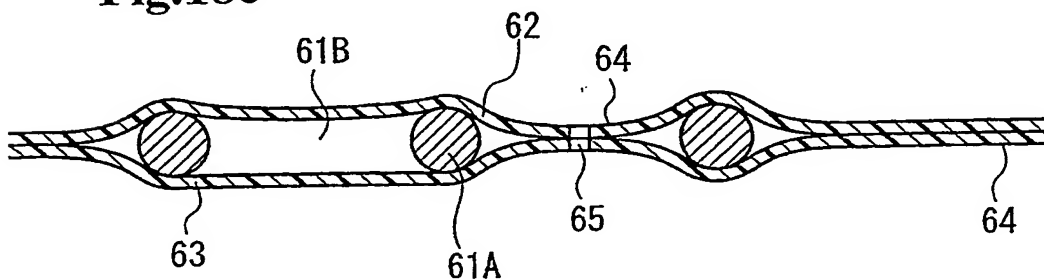
**Fig.18a**



**Fig.18b**



**Fig.18c**



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10496

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61M29/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61M29/00-29/02, A61F2/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2003	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 8-141090 A (Terumo Corp.), 04 June, 1996 (04.06.96), Full text; all drawings	1-4
Y	Full text; all drawings	5-14, 25-77
A	Full text; all drawings (Family: none)	15-24
	JP 11-299901 A (Johnson & Johnson Medical Ltd.), 02 November, 1999 (02.11.99), Full text; all drawings	
Y	Full text; all drawings	5-14, 25-53, 61-62, 65-77
A	Full text; all drawings (Family: none)	15-24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 December, 2003 (16.12.03)Date of mailing of the international search report  
13 January, 2004 (13.01.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10496

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/04999 A1 (BIOCOMPATIBLES LTD.), 03 February, 2000 (03.02.00), Page 4, lines 3 to 8 & JP 14-521178 A                      & US 6214115 B1	25-31
Y	US 6027525 A (Samsung Electronics, Ltd.), 22 February, 2000 (22.02.00), Full text; all drawings & EP 808614 A2                      & JP 10-043315 A	52-62
Y	JP 7-24072 A (Sumitomo Electric Industries, Ltd.), 27 January, 1995 (27.01.95), Par. Nos. [0025], [0026], [0036]; Fig. 4 (Family: none)	56-77
Y	JP 2001-327609 A (Terumo Corp.), 27 November, 2001 (27.11.01), Full text; all drawings (Family: none)	62, 67

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10496

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☒

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10496

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet(1)

The matter common to claims 1-77 is a constitution of covering the external surfaces of stent matrixes with polymer layers.

However, this constitution is publicly known as described in, for example, JP 8-141090 A and is not a novel matter.

Consequently, this constitution does not reach beyond the state of prior art and thus the common matter is not a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence.

The matters which can be considered as special technical features within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence are as follows.

• Claims 1-52

A stent comprising stent matrixes and, adhering to the stent matrixes, a flexible polymer having multiple micropores.

• Claims 54-62

A stent comprising multiple stent matrixes arranged lengthwise with spacings, the stent matrixes integrated together by means of an outside polymer film and an inside polymer film,

wherein the outside polymer film and inside polymer film are such that at the time of stent diameter extension, polymer films and stent matrixes can be shifted from each other, and

wherein at portions between individual stent matrixes, the outside polymer film and the inside polymer film are bonded together.

• Claims 63-77

A stent comprising stent matrixes, the stent matrixes composed of meshes, and comprising an outside polymer film and an inside polymer film,

wherein the outside polymer film and inside polymer film are nonadherent to the stent matrixes and are bonded to each other at least one stitch part of the meshed stent matrixes.

Therefore, the claims 1-77 claim three different inventions and fail to satisfy the requirement of unity of invention.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61M29/02

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61M29/00-29/02, A61F2/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-2003年

日本国登録実用新案公報 1994-2003年

日本国実用新案登録公報 1996-2003年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 8-141090 A (テルモ株式会社) 1996. 06. 04,	1-4
Y	全文, 全図	5-14,
	全文, 全図	25-77
A	全文, 全図 (ファミリーなし)	15-24

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 12. 03

国際調査報告の発送日

13.01.04

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松永 誠一



3E

2925

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 11-299901 A (ジョンソン・エンド・ジョンソン メディカル株式会社) 1999. 11. 02, 全文, 全図 全文, 全図	5-14, 25-53, 61-62, 65-77 15-24
A	(ファミリーなし)	
Y	WO 00/04999 A1 (BIOCOMPATIBLES LIMITED) 2000. 02. 03, 第4頁, 第3-8行 &JP 14-521178 A &US 6214115 B1	25-31
Y	US 6027525 A (Samsung Electronics, Ltd.,) 2000. 02. 22, 全文, 全図 &EP 808614 A2 &JP 10-043315 A	52-62
Y	JP 7-24072 A (住友電気工業株式会社) 1995. 01. 27, 【0025】, 【0026】, 【0036】段落, 第4図 (ファミリーなし)	56-77
Y	JP 2001-327609 A (テルモ株式会社) 2001. 11. 27, 全文, 全図 (ファミリーなし)	62, 67



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続表(1)) (1998年7月)

## 第II欄の続き

請求の範囲1-77に共通する事項は、ステント本体の外表面をポリマー層に覆う構成である。

しかし、この構成は、例えば文献JP 8-141090 Aに記載されているように周知の構成であり、新規な事項ではない。

したがって、この構成は先行技術の域をでないから、PCT規則13.2の第2文の意味において、この共通事項は特別な技術的特徴ではない。

そして、PCT規則13.2の第2文の意味において特別な技術的特徴と考えられるのは、以下のとおりである。

・請求の範囲1-52

ステント本体とステント本体に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーを有するステント

・請求の範囲54-62

複数のステント本体が、長手方向に間隔をあけて配列され、外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムによって一体化されているステントであって、

外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムは、ステント拡張時にポリマーフィルムとステント本体がずれ動き得るようになっており、

各ステント本体同士の間の部分にあっては、外側ポリマーフィルムと内側ポリマーフィルムとが接着されているステント

・請求の範囲63-77

メッシュよりなるステント本体と、外側ポリマーフィルムと、内側ポリマーフィルムからなるステントであって

外側ポリマーフィルム及び内側ポリマーフィルムはステント本体に対して非接着であり、かつ、メッシュ状ステント本体の少なくとも一部の編目部分において、互いに接着されているステント

よって、請求の範囲1-77は、異なる3つ発明が記載されており、発明の単一性を満たしていない。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**